

Aus der Universitäts-Frauenklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. R. Dyroff

Untersuchungen über die Beeinflussung der Sauerstoffsättigung des venösen Blutes durch maligne Tumoren, ionisierende Strahlen und Gravidität

Der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen



als Habilitationsschrift vorgelegt von
JOHANNES THOMAS

Nicht einzeln im Buchhandel käuflich

Sonderdruck aus „Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie“

152. Band, 2. Heft, Seite 113—144. 1959

Herausgegeben von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. W. Stoeckel in Berlin

Ferdinand Enke / Verlag / Stuttgart

Aus der Univ.-Frauenklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. R. Dyrhoff)

Untersuchungen über die Beeinflussung der Sauerstoffsättigung des venösen Blutes durch maligne Tumoren, ionisierende Strahlen und Gravidität

Von **J. Thomas**

Herrn Prof. Dr. R. Dyrhoff zum 65. Geburtstag gewidmet

1. Teil

Über die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes bei malignen Tumoren

Mit 16 Abbildungen und 6 Tabellen

A.

Die Erforschung der biochemischen Grundlagen von Zellen und Geweben steht mehr oder weniger noch in ihren Anfängen und erst innerhalb der letzten Jahre sind hierzu wichtige Beiträge geliefert worden. Die Hauptakzente der biochemischen Krebsforschung liegen heute bei der Aufklärung der mit Wachstumsprozessen einhergehenden Veränderungen sowie bei Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus kanzerogener Substanzen.

Im Jahre 1923 fand Warburg (195 a) in einer Reihe von grundlegenden Versuchen, daß in bösartigen Geschwülsten das Verhältnis zwischen Atmung und Glykolyse sehr stark zugunsten der Glykolyse verschoben ist.

Um festzustellen, inwieweit sich der Glukoseverbrauch bei malignen Tumoren auf Atmung und Glykolyse verteilt, hat er mit seinen Mitarbeitern Wind und Negelein (195 a) den Milchsäuregehalt in Arterien und Venen von normalem tierischem Gewebe und von bösartigen Tumoren bestimmt und miteinander verglichen. Dabei zeigte sich, daß bei normalen Geweben in keinem Fall in den Venen mehr Milchsäure festgestellt werden konnte, als in den Arterien. Entweder fand sich der Milchsäuregehalt des venösen und arteriellen Blutes innerhalb der Fehlergrenze gleich hoch, oder aber er war in den Venen sogar kleiner als in den Arterien. Es bestätigte sich die bereits von Liebig (115) vertretene Auffassung, daß

normale Gewebe unter normalen Bedingungen keine Milchsäure an das Blut abgeben, sondern umgekehrt Milchsäure aus dem Blut aufnehmen können. Wie oben schon angedeutet, scheiden normale Körperzellen im allgemeinen nur dann Milchsäure aus, wenn ihre Atmung gehemmt oder ihnen der Sauerstoff entzogen wird bzw. bei maximaler funktioneller Überbeanspruchung (Muskulatur). Das Wesentliche dabei ist jedoch die Tatsache, daß bei Rückkehr zu aeroben Bedingungen die Milchsäure wieder verschwindet und die Atmung erneut den Stoffwechsel bestimmt (Pasteur-Effekt). Im Tumorgewebe dagegen ist die anaerobe Glykolyse trotz ausreichender Sauerstoffzufuhr weitgehend irreversibel. So konnte Warburg (195 a) in den Venen von Tumorgewebe in jedem Falle höhere Milchsäurewerte nachweisen als in den dazugehörigen Arterien. Im Mittel gaben Tumoren (Jensen-Sarkome) 46 mg Milchsäure an 100 ml Blut ab. Zwischen diesen Extremen fügen sich wachsendes normales Gewebe, gutartige Geschwülste und embryonales Gewebe abgestuft ein.

Mittels fraktionierter Zentrifugierung und histochemischer Methoden ist es möglich, die Lokalisation der Fermente innerhalb der Zelle und der verschiedenen Zellelemente festzulegen. Danach sind die Fermente beider Abbauformen der Kohlenhydrate, sowohl die der Atmung als auch die der Glykolyse im Zellplasma enthalten. Während sich aber die Fermente der Atmung und des Zitronensäurezyklus in den Mitochondrien finden, ist das glykolytische Fermentsystem im nicht strukturierten Zytoplasma lokalisiert (Schneider und Hogeboom, 1951, 174). Auch im Zellkern ist eine Reihe von Fermenten enthalten, jedoch ist über ihre Bedeutung, insbesondere für spezielle Zellkernfunktionen, noch wenig bekannt.

Die oben beschriebenen Untersuchungsergebnisse Warburgs über den Abbau der Kohlenhydrate in normalem und malignem Gewebe müssen durch zwischenzeitlich erhobene Befunde noch ergänzt werden. Es zeigte sich, daß beide Stoffwechselabläufe, Oxydation und Gärung, von der Hexose ausgehend bis zur Brenztraubensäure, gemeinsame Wege gehen. Erst von da ab erfolgt ein getrennter Abbau: Anaerob wird die Brenztraubensäure zur Milchsäure reduziert, aerob wird sie unter Mitwirkung des Krebs-Zyklus (101) schließlich zu Kohlensäure und Wasser oxydiert. An dieser Verbrennungsreaktion nehmen außer den Substanzen des Zitronensäurezyklus die eigentlichen Atmungsfermente, die Zytochrome a, b, c, und die Zytochromoxydasen teil. Weinehouse (196) konnte durch seine Untersuchungen feststellen, daß die Stoffwechselstörung der Tumorzelle nicht durch ein Fehlen des Zitronensäurezyklus bedingt ist, sondern durch ein ungenügendes Vorhandensein der Atmungskatalysatoren, besonders des Zytochrom c [v. Euler (46), Greenstein (64 b)].

Lynen (124) und auch Dickens (33) schließen aus ihren Untersuchungen, daß im Tumorgewebe das Verhältnis der Gärung zur Atmung gestört

ist durch das veränderte Verhältnis von organischem Phosphat zu „freiem“ anorganischem Phosphat.

In der normalen Zelle wird bei intakter Atmung stets nur außerordentlich wenig „freies“ Phosphat vorhanden sein in dem Bestreben der Zelle, dieses möglichst vollständig zur ATP-Synthese heranzuziehen. Eine solche niedrige Phosphatkonzentration in der Zelle, die in der Größenordnung 10^{-4} m liegt, ermöglicht aber keine Glykolyse von merklichem Ausmaß; für diese wird eine mindestens 10mal höhere PO_4 -Menge benötigt. Da im Tumorgewebe der Pasteur-Effekt gestört ist, so müßte also auch die Fixierung anorganischen Phosphats verändert sein, entweder durch eine gestörte Phosphatverbindung im Verlauf der Atmung oder durch eine schnellere Spaltung organisch gebundenen Phosphats.

Der Pasteur-Effekt würde nach dieser Deutung besagen, daß die bei intakter Atmung sehr niedrige Phosphatkonzentration in der Zelle keine Glykolyse zuläßt. Ein Fehlen der Pasteur-Reaktion würde dagegen zum Ausdruck bringen, daß in der Zelle, trotz vonstatten gehender Atmung, eine höhere Phosphatkonzentration vorliegt. Die bisher darüber vorliegenden experimentellen Untersuchungsergebnisse stimmen mit dieser Deutung tatsächlich überein. Insbesondere von Meyerhof und Wilson (134) ist auf die Bedeutung der Adenosintriphosphatase für den Glykolyseablauf hingewiesen worden. Sie konnten feststellen, daß im Rattensarkomgewebe die Aktivität der Adenosintriphosphatase 8mal höher liegt als die der Hexokinase, während normalerweise ein 2facher Überschuß das optimale Verhältnis darstellt.

Voraussetzung für die Erhaltung der Struktur der Mitochondrien, in die der oxydative Stoffwechsel lokalisiert wird, ist wiederum die Anwesenheit von energiereichem Phosphat (124). Eine gestörte oxydative Phosphorylierung durch Entkopplung von Oxydation und Phosphorylierung führt zu Veränderungen ihrer Struktur. Mitochondrien, denen man kein oxydierbares Substrat oder ATP anbietet, quellen sofort auf. Ihre Struktur wird zerstört oder zumindest soweit geschädigt, daß eine weitgehende Verminderung ihrer Stoffwechselleistung erwartet werden kann. So findet sich die Mitochondrienanzahl pro Zelle schon in experimentell auslösbaren präneoplastischen Stadien erheblich reduziert, und dies noch viel stärker in manifesten Tumoren (4). Auffällig ist dabei, daß der Abnahme der Mitochondrienzahl eine relativ größere Verminderung an Atmungsenzymen entspricht. Einer Abnahme der Mitochondrienanzahl in Tumoren um etwa die Hälfte steht eine Verminderung der Atmungsenzyme in den Mitochondrien von über 80% gegenüber (124). Jedes einzelne der Tumorzelle verbliebene Mitochondrion enthält also weniger Ferment als ein Mitochondrion normaler Zellen, was als Ausdruck einer Funktionseinschränkung zu werten ist. So fanden Lang und Siebert (107), daß im Tumorgewebe die Zytochromoxydase mäßig, das Zytochrom c aber gegenüber normalem Ge-

webe ganz erheblich erniedrigt sind. Tritt dabei trotzdem eine große Atmung auf, so heißt das, daß normale Zellen nur einen kleinen Teil der Kapazität des Zytochromsystems einzusetzen brauchen, während Karzinomzellen voll ausgelastet sind und auf keine Reserve zurückgreifen können. Greenstein (64a) zog daraus den Schluß, daß normale Gewebe mit einem sehr niedrigen Zytochrom-c-Gehalt, wie Uterus, Prostata, Lunge u. a. viel eher primäre Tumoren aufweisen als solche mit hohem Gehalt, wie Herz- und Skelettmuskel, Leber, Niere. Ob dieser Zytochromdefekt, der die Atmungsstörung des Tumorgewebes mitbedingt, auf einer vermindernden Bildung der Porphyrine beruht, ist vorerst noch nicht zu entscheiden. Er geht jedenfalls einher mit einer Aktivitätsabnahme einer Reihe anderer Oxydationsfermente, die alle in den Mitochondrien verankert sind. Die Fermente der Glykolyse, die, wie oben erwähnt, in Tumoren stark vermehrt sind, bieten durch ihre Erhöhung den Mitochondrien deswegen keinen Ersatz für die Abnahme der Atmungsenzyme, weil diese im nichtstrukturierten Plasma lokalisiert sind.

Den verminderten Bestand an Atmungsenzymen im Tumorgewebe hat man durch Substitutionstherapie mit radioaktivem Zytochrom c auszugleichen versucht. Da es sich bei den Fermenten aber um hochspezifische makromolekuläre Gebilde handelt, haben die Experimente erwartungsgemäß gezeigt, daß Atmungsenzyme nicht in die Zellen einzudringen vermögen, sondern statt dessen vom Körper als Fremdstoffe behandelt werden und somit nicht zur Wirkung gelangen können. Sie unterliegen also dem Stoffwechselabbau und werden daher ungenützt ausgeschieden; ob sie teilweise im RES gespeichert werden, ist nicht bekannt.

Die Glykolyse des Tumorgewebes erklärt aber noch keinesfalls dessen Wachstumstendenz. Das Wachstum vollzieht sich in 2 Phasen. Ruhephasen und Zellteilungsvorgänge wechseln miteinander ab, wobei erstere den größeren Zeitraum einnehmen. Dabei erhebt sich die Frage, ob die Glykolyse wachsender normaler Gewebe der Ruhe- oder Teilungsphase zuzuordnen ist. O'Connor (146) setzte am Mittelhirn von Hühnerembryonen die Art des Stoffwechsels und die Zahl der Zellteilungen in Beziehung und fand eine lineare Proportionalität zwischen der Glykolyse und der Zahl der Zellteilungen. Daraus kann gefolgert werden, daß die Glykolyse in direkter Beziehung zur Zellteilung steht.

Lettré und Mitarb. (113a und b) konnten auf Grund von zellmorphologischen und zellkinetischen Studien an Fibroblastenkulturen feststellen, daß die Ruhepause nicht etwa Untätigkeit darstellt und der Teilungsvorgang keine Arbeitsleistung auf höherem Energieniveau ausdrückt. Im Gegenteil, der atmenden, ruhenden Zelle entspricht eine höhere Energieform mit erhöhter ATP-Synthese und der glykolisierenden Zelle eine niedrigere Energieform, die nur der der atmenden Zelle angeglichen werden kann,

wenn ein Vielfaches an Kohlenhydraten umgesetzt wird. Während der Zellteilungsphase herrscht also ein Stoffwechselzustand der Atmungsinhibierung oder Mitochondrieninaktivierung, wobei während der Teilungsvorgänge die glykolysierenden Prozesse die energieliefernden sind.

Bei Annahme der Hypothese, daß der in der normalen Zelle vorliegende Stoffwechsel durch Einflußnahme der Zellkerne auf die Mitochondrien und Fermente des Zytoplasmas ausgelöst wird, kann gefolgert werden, daß im Tumorgewebe auch in der Ruhepause schon der glykolytische Stoffwechsel vorherrschend ist, daß bei diesem die Voraussetzungen der Teilungsauslösung nicht noch eines wesentlichen zusätzlichen Impulses bedürfen. Sie gelten immer dann als erfüllt, wenn die synthetischen Leistungen der Tumorzelle die übrigen notwendigen Voraussetzungen der Teilung geschaffen haben.

B.

Bierman, Kelly und Singer (11) untersuchten bei 12 Patienten mit malignen Tumoren den Sauerstoffgehalt im Blut der Tumormainvene bzw. die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz im Blut der Tumormaingefäße. Sie konnten dabei feststellen, daß der Sauerstoffgehalt im Blut der Mainvene des Tumors bei allen 12 Fällen deutlich höher war als der Sauerstoffgehalt im Blut irgendeiner anderen Körpervene. In einem Fall fand sich sogar eine arteriovenöse Sauerstoffdifferenz von 0, da das Blut der abfließenden Vene den gleichen Sauerstoffgehalt aufwies wie das der zuführenden Arterie. Als Ursache für diese Befunde werden von den Autoren in der Hauptsache arteriovenöse Verbindungen im Tumorgewebe angenommen oder eine raschere Durchströmungsgeschwindigkeit des Blutes in Tumoren. Da der Tumorstoffwechsel aber im wesentlichen einer Glykolyse entspricht, möchten wir die Ergebnisse jedoch dahingehend deuten, daß den Arterien, die Tumorgewebe zu versorgen haben, zwangsläufig weniger Sauerstoff entzogen wird als beim Oxydationsstoffwechsel normaler Gewebe. Diese Untersuchungen in Verbindung mit den oben erläuterten fermentativen Vorgängen deuten auch auf einen Mangel an Atmungsfermenten im Krebsgewebe hin, der die Fähigkeit zum Sauerstoffverbrauch einschränkt.

Neben der erhöhten Glykolyse des Krebsgewebes, die nach heutiger Anschauung eine Folgeerscheinung der verminderten Sauerstoffzehrung darstellt, bietet der oxydative Stoffwechsel eine weitere bemerkenswerte Auffälligkeit: Eine Verminderung des Sauerstoffangebotes kann zu Stoffwechselveränderungen führen, die sich im Sinne einer Kanzerisierung des Gewebes auswirken.

Züchtet man aerobe Milchsäurebakterien längere Zeit unter Sauerstoffmangel, so wird dadurch das zur Atmung notwendige Fermentsystem reduziert. Über Zwischenstufen aerober Milchsäurebakterien erhält man schließlich solche, die nur noch gären und nicht mehr atmen [Davis (31 a, b)].

Goldblatt und Cameron (55) gelang es nachzuweisen, daß durch einen dosierten Sauerstoffmangel wachsende, normale Körperzellen nach Ablauf einer bestimmten Zeit alle Zeichen der malignen Entartung aufweisen können. Bei ihren Versuchen wurden Herzfibroblasten von Hühnern in Gewebekulturen über einen Zeitabschnitt von $2\frac{1}{2}$ Jahren gezüchtet. Einen Teil dieser Kulturen setzten sie intermittierend für kurze Zeiten einer Atmosphäre mit vermindertem Sauerstoffdruck aus. Dadurch schien die Vitalität der Zellen zunächst nicht deutlich beeinträchtigt zu werden; aber ganz allmählich entstanden in diesen Kulturen Stoffwechseleränderungen, die denen von Tumorgewebe sehr ähnlich waren. Schließlich traten Zellkomplexe in Erscheinung, die alle Zeichen der Malignität boten und aus denen bei Verimpfung auf gesunde Ratten transplantable Fibrosarkome entstanden. In den Kontrollkulturen, die dem Sauerstoffmangel nicht ausgesetzt waren, entwickelte sich keinerlei Tumorgewebe. Es soll hierbei nicht nur hervorgehoben werden, daß es gelungen ist, in vitro, also unter Ausschaltung aller sekretorischen und nervösen Einflüsse, eine Kanzerisierung ursprünglich normalen Gewebes zu erzielen, sondern daß eine verminderte Sauerstoffversorgung nicht nur als Folge des malignen Wachstums, mit einem Mangel an Atmungsfermenten, aufgefaßt werden darf, sondern offenbar auch krebserregend wirken kann.

Obwohl sich solche Ergebnisse nicht ohne weiteres auf den menschlichen Organismus übertragen lassen, so darf heute jedoch wohl als erwiesen gelten, daß Sauerstoffmangel auch bei Menschen bei der Krebsentstehung mitwirkt [Siebert (180 a, b)]. Nach Warburg (195 b, c, d) ist der Übergang von der Atmung zur anaeroben bzw. aeroben Gärung gleichbedeutend mit einer schwerwiegenden Beeinträchtigung der Zelle. Die Krebszelle ist in diesem Sinne irreversibel geschädigt, da die Atmung während ihrer gesamten Lebensdauer niemals wieder zunimmt. Der daraus sich ergebende Energiemangel zwingt die geschädigte Zelle, in der Gärung einen Ersatz für die verlorengegangene Atmung zu suchen. Übersteigt jedoch die Atmungsbeeinträchtigung ein bestimmtes Ausmaß, ohne daß eine verstärkt einsetzende Gärung das Energiedefizit kompensatorisch ausgleichen kann, gehen die Zellen zugrunde. Der Anteil der Zellen aber, der weniger stark geschädigt ist bzw. dessen Gärung sofort bei Eintritt der Störung in verstärktem Maße einsetzt, bleibt am Leben und kann sich vermehren. Dieser Selektions- und Adaptionsprozeß dauert so lange an, bis der Atmungsausfall durch den Gärungsanstieg energetisch kompensiert ist. Diese Umstellung der Energiegewinnung von der Atmung auf die Gärung nimmt bei den verschiedenen Lebewesen eine verschieden lange Zeit in Anspruch. Sie entspricht der Latenzzeit zwischen dem Einwirken der Krebsnoxe und dem Manifestwerden des Krebses und kann beim Menschen Jahre und Jahrzehnte betragen. Diese Unterschiede der Latenzzeit der einzelnen

Spezies können durch die Tatsache erklärt werden, daß die normalen Körperzellen, z. B. der Ratte, die viel rascher kanzerisieren als die des Menschen, bereits in weit größerem Ausmaß ihren Energiebedarf durch Gärung decken als die des Menschen. Dadurch dauert die Umstellung der energiegeschädigten Zelle der Ratte auf eine verstärkte Gärung weniger lange als beim Menschen.

Inwieweit der Stoffwechsel des Karzinomgewebes einer absoluten oder relativen Atmungsverminderung entspricht, bezogen auf die erheblich gesteigerte Glykolyse, steht noch zur Diskussion (38, 143). Wenn man sich die Frage vorlegt, ob beim Menschen (in vivo) Bedingungen deutlich verminderter Sauerstoffzufuhr eintreten können, die denen der Experimente an Gewebekulturen von Goldblatt und Cameron (55) vergleichbar sind, so wird diese Frage ohne Berücksichtigung des Gesamtstoffwechsels nicht ohne weiteres zu beantworten sein, da Karzinome auch bei Menschen auftreten, deren Körperfunktionen eine vollkommen normale Sauerstoffzufuhr gewährleisten.

Der Zustand einer lokal verminderten Sauerstoffversorgung bei normalem Gesamtstoffwechsel findet sich beim Menschen beispielsweise am Portiostumpf nach supravaginaler Amputation des Uterus. Tatsächlich lehrt dabei die Erfahrung und Statistiken beweisen es, daß das Korpus eine erhöhte Disposition zur karzinomatösen Entartung aufweist. Bei der Durchführung der supravaginalen Uterusamputation kommt vielfach nicht nur der Ramus ascendens der Arteria uterina, sondern auch deren absteigender zervikovaginaler Ast zur Unterbindung. Dadurch erfahren die Durchblutungsverhältnisse und damit auch die Sauerstoffversorgung am verbliebenen Uterusstumpf eine weitgehende Reduzierung. Auffällig sind unserer Erfahrung nach an solchen Stümpfen nicht nur die Häufigkeit von der Norm abweichender kolposkopischer Befunde des Oberflächenepithels, im Sinne eines einfach atypischen, aber auch gesteigert atypischen Epithels — wir führen hierüber zur Zeit Untersuchungen durch —, sondern auch die außerordentlich schlechten Durchblutungsverhältnisse zumindest an einem Teil der Stümpfe, die bei der Durchführung von Probeexzisionen zutage treten. Diese Beobachtungen in Verbindung mit der an sich schon erhöhten Entartungsdisposition des Portioepithels möchten wir mit dem erhöhten Krebsbefall von Uterusstümpfen in Beziehung bringen. Nach Albrecht (3) ist dabei Voraussetzung, daß ein Stumpfkarcinom nur dann als solches angesprochen werden darf, wenn die vorausgegangene supravaginale Amputation des Uterus bei gesundem Kollum wegen einer nachweislich gutartigen Erkrankung ausgeführt wurde und die Zeitspanne zwischen der Durchführung der Operation und der Manifestation des Karzinoms am Zervixstumpf mindestens 1 Jahr beträgt. Um Fehlbeurteilungen zu vermeiden, dürfte es sich empfehlen, diese Frist von nur 1 Jahr zu verlängern,

wenn uns auch die von Runge und Zeitz (169 a) erhobene Forderung nach einer 4jährigen Zeitspanne als zu streng erscheint; jedoch entstehen die Stumpfkarzinome in der Mehrzahl der Fälle erst mehrere Jahre nach erfolgter Operation.

So konnte Hahn (68) nicht weniger als 150 Stumpfkarzinome bei Frauen zwischen dem 40. und 60. Lebensjahre beobachten, wobei die Amputation des Corpus uteri bereits 3—45 Jahre zurücklag. Turtola (192) fand unter 2021 Kollumkarzinomen 44 (= 2,18 %) Stumpfkarzinome, von denen 30 (= 1,5 %) als echte Stumpfkarzinome im Sinne der oben erwähnten Voraussetzungen anzusprechen waren. Von diesen 30 Fällen waren bei 24 Frauen erst 4 Jahre post operationem Symptome aufgetreten, die an das Vorliegen eines Karzinoms denken ließen.

Schrumpf (176) beobachtete unter 2163 Kollumkarzinomen 24 (= 1,10 %) Stumpfkarzinome, von denen in 6 Fällen die Korpusamputation länger als 20 Jahre zurücklag. Entsprechende Vergleichszahlen über die Häufigkeit der Stumpfkarzinome werden in der Weltliteratur mit 0,54 % bis 5 % angegeben. Diese Zahlen würden sicher noch wesentlich höher liegen, könnte man die Häufigkeit des Vorkommens von Stumpfkarzinomen mit der Anzahl der durchgeführten supravaginalen Uterusamputation in Beziehung setzen. Umfassendere Untersuchungsergebnisse hierüber liegen leider nicht vor.

Sehr aufschlußreich sind auch die Untersuchungen von Redman (164). Dieser Autor konnte nachweisen, daß auf alle Frauen über 34 Jahre 16,7 % Nulliparae entfallen; unter allen Frauen über 34 Jahre, die an einem Kollumkarzinom erkranken, befinden sich 4,7 % Nulliparae. Von den supravaginal amputierten Frauen entfallen 37,8 % auf Nulliparae; von den an einem Stumpfkarzinom erkrankten Frauen sind unter 434 Fällen nicht weniger als 22 % Frauen, die noch nicht geboren haben. Der Anteil der Nulliparae am Kollumkarzinom ist bei supravaginal amputierten Frauen also etwa doppelt so hoch, wie bei Frauen mit unversehrtem Uterus.

Aus diesem auffälligen Verhältnis möchten wir den Schluß ziehen, daß Geburten und die mit diesen in Verbindung stehenden kleineren und größeren Verletzungen am Gebärmutterhals mit nachfolgenden narbigen und chronisch-entzündlichen Veränderungen [Dyroyff (43 a)] sowie wohl auch der Kohabitationsreiz, Smegmaeinwirkung u. a., für die Entstehung eines Stumpfkarzinoms weniger bedeutsam sind als bei Frauen mit intaktem Uterus und daß Kinderlosigkeit bei supravaginal amputierten Frauen nicht den gleichen Schutz gegen das Zustandekommen eines Kollumkarzinoms darstellt wie bei solchen, deren Uterus unversehrt ist. Für die Genese eines Uterusstumpfkarzinoms müssen also vorwiegend andere Faktoren in Betracht gezogen werden; die postoperative mangelnde Sauerstoffversorgung scheint dabei zweifellos mitbestimmend zu sein.

Der außergewöhnlich hohe Prozentsatz an Nulliparae bei Stumpfkarcinomen könnte zum Teil dahingehend gedeutet werden, daß bei diesen Frauen ungünstigere Möglichkeiten für die Ausbildung von Kollateralen gegeben sind als bei Frauen, deren Uterus im Verlaufe vorausgegangener Graviditäten eine Neubildung und Hypertrophie von Gefäßen erfahren hat und so ein besserer Ausgleich für die postoperative ungenügende Sauerstoffversorgung ermöglicht wird.

C. Experimenteller Teil

Im Hinblick auf die vorher beschriebenen Erkenntnisse schien es uns von lohnendem Interesse, die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes bei Tumoren bzw. Tumorträgerinnen und bei Graviden, Graviditätstoxikosen und Wöchnerinnen zu untersuchen. Daneben sollte in einer weiteren Versuchsreihe das Verhalten der Sauerstoffsättigung unter dem Einfluß ionisierender Strahlen studiert werden. Weiterhin sollte festgestellt werden, ob sich auf Grund der jeweiligen Untersuchungsergebnisse Aussagen für die klinischen Belange gewinnen lassen.

I. Arbeitsmethodik

1. Manometrische Bestimmung der O_2 -Sättigung des venösen Blutes

Die Bestimmung des O_2 -Gehaltes im venösen und im arterialisierten Blut erfolgte nach der von Maegreith und Mitarb. (125) angegebenen Methode.

Zur Entnahme des venösen Blutes aus der V. cubitalis bzw. V. femoralis wurde die von Dittmeyer und Wallner (34) beschriebene Pipette mit einem Inhalt von 10 ml verwendet. In deren Mischkammer erfolgte die Hämolyse von 5 ml venösem Blut mit 5 ml sauerstofffreier Saponinlösung nach den Angaben der oben genannten Autoren. 1 ml dieses so hämolysierten Blutes wurde sodann in ein Reaktionsgefäß überführt. In diesem Reaktionsgefäß befanden sich 3 ml sauerstofffreier Boratpuffer, unter den das hämolysierte Blut vorsichtig unterschichtet wurde, während das seitliche Ansatzgefäß mit 0,5 ml Ferrizyankaliumlösung gefüllt war. Ein zweites Reaktionsgefäß, bei dem an Stelle von 1 ml hämolysiertem Blut 1 ml sauerstofffreies H_2O eingefüllt war, diente als Thermobarometer. Nach 10 Min. Temperaturengleich wurde die Ferrizyankaliumlösung in das Reaktionsgefäß überführt, und die Gefäße bei einer Temperatur von $37^\circ C$ bei konstanter Amplitude und Frequenz in einer Warburg-Apparatur Modell S der Firma B. Braun geschüttelt. Nach 5, 10 und 15 Min. erfolgte die Ablesung der Manometer.

Die Berechnung des Sauerstoffgehalts wurde nach den Angaben von Dixon (36) durchgeführt.

Zur Ermittlung des methodischen Fehlers der manometrischen Methode

wurden sämtliche Doppelbestimmungen des Gesamtmaterials derart herangezogen, daß für die beiden Manometer A und B jeweils die Mittelwerte A_m und B_m aus den 5-, 10- und 15-Minuten-Ablesungen gebildet, die prozentualen Abweichungen der Werte A_m bzw. B_m vom gemeinsamen Mittel $C = \frac{A_m + B_m}{2}$ errechnet und die Häufigkeit der Abweichungen eines Vorzeichens klassenweise zusammengezählt wurden.

Tab. 1 zeigt die Häufigkeitsverteilung dieser Abweichungen für sämtliche Doppelbestimmungen sowie diejenigen nach Aufteilung des Materials für Bestimmungen an venösem bzw. arterialisiertem Blut.

Die weitere statistische Berechnung erfolgte unter Zusammenfassung in Klassen mit 2% Breite und unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die obigen Zahlen nur die eine Hälfte einer symmetrischen Häufigkeitsverteilung zeigen.

Tabelle 1

Klassennummer n	Anzahl f	fn ²
0	148	
1	184	184
2	77	308
3	51	459
4	17	272
5	12	300
6	7	254
7	2	98
8	1	64
9	2	162
	501	2101
	Σf	$\Sigma (fn^2)$ Klassenbreite $b = 2\%$

Die Berechnung wurde nach folgendem Schema durchgeführt:

$$\sigma^2 = \frac{b^2 \cdot \Sigma (fn^2)}{(\Sigma f) - 1} = \frac{4}{500} : 2101 = 16,9$$

$$\sigma = \pm 4,11.$$

Bei einem Faktor von $\lambda = 3,85$ ergibt sich hieraus als Grenzwert für Ausreißer $\lambda \cdot \sigma = 3,85 \cdot 4,11 = 15,9\%$. Der letzte Wert in der 9. Klasse ist daher bei der endgültigen Berechnung wegzulassen. Diese ergibt:

$$\sigma^2 = \frac{4}{499} \cdot 1939 = 15,95; \sigma = \pm 3,95.$$

Es ergab sich eine mittlere Standardabweichung zu 4,11%. Die beiden Abweichungen mit 18,5% liegen außerhalb dieser Verteilung, da $3,85 \sigma = 15,9\%$ ist. Ohne diese „Ausreißer“ ist daher die Streuung des Gesamt-

materials $\sigma = \pm 3,95$, und die 5 nicht berücksichtigten Werte (2 zu 18,5 % und 3 über 20 %) sind insgesamt $1 \pm 0,08$ % aller Bestimmungen.

Weitere Schlüsse aus diesem Ergebnis zu ziehen, erscheint nicht angebracht, da die wahre Häufigkeitsverteilung erheblich schmäler ist, als es der theoretischen Verteilung mit $\sigma = \pm 3,95$ % entsprechen würde.

Näheren Aufschluß gibt eine Auftrennung der Bestimmungen am arterialisierten und am venösen Blut.

Rein rechnerisch ergibt sich auf dieselbe Weise für das arterialisierte Blut eine Gesamtstreuungsbreite von $\sigma = \pm 3,20$, wobei alle Werte über 13 % statistisch als „Ausreißer“ angesehen werden können, und für das venöse Blut ein σ von $\pm 4,68$, wobei 4 Werte mit 18,5 % und 3 Werte > 20 % ausfallen. Vor allem für das arterialisierte Blut gibt jedoch die für diese Streuungsbreite gezeichnete Normalkurve in keiner Weise den Verlauf der Häufigkeitsverteilung im Versuch wieder.

Versuchsweise soll der Verlauf der experimentellen Häufigkeitskurven folgendermaßen gedeutet werden:

Die Differenzen zwischen den Werten an beiden Manometern gehen auf verschiedene Fehlerquellen zurück:

1. Der Anteil, der wahrscheinlich durch Fehler beim Abpipettieren entsteht, und der besonders beim arterialisierten Blut sehr gut unter Kontrolle gehalten werden konnte. Dieser Anteil stellt sich als Normalverteilung der Anfangswerte dar. Beim arterialisierten Blut bestimmt dieser Anteil im wesentlichen den Verlauf der Häufigkeitsverteilung, während er beim venösen Blut schon stark zurücktritt.

2. Der Anteil, der nicht unter Kontrolle gehalten werden konnte, sei es, daß z. B. beim venösen Blut die eingebrachten Mengen zum Teil sehr stark schwankten, sei es, daß sich andere, unkontrollierbare Fehlerquellen einschlichen. Diese sind für die „Ausreißer“ und den langen „Schwanz“ der Kurven bei größeren Differenzen verantwortlich.

Wenn nun eine besonders hohe Genauigkeit erwünscht gewesen wäre, hätten bei den Bestimmungen des arterialisierten O_2 -Gehaltes alle Doppelbestimmungen mit Differenzen über 6 % (gleich $n = 20$ gleich 8 % der Gesamtzahl), bei denen des venösen O_2 -Gehaltes alle über 10 % ($n = 13$ gleich 5 % der Gesamtzahl) nicht verwendet werden dürfen. Eine Streuung für diese Zahlen anzugeben, erscheint jedoch nicht angebracht, da sie als Ausdruck unkontrollierbarer Fehler durch eine unbemerkte Änderung in den Versuchsbedingungen sowohl erhöht werden als auch verschwinden kann.

Da aber, abgesehen von offensichtlichen Fehlmessungen, alle Doppelbestimmungen und auch diejenigen Bestimmungen, bei denen 1 Manometer ausfiel, also nur eine Einzelbestimmung vorlag, für die weitere Arbeit verwendet wurden, ist eine zahlenmäßige Aussage über die Genauigkeit der Bestimmungen nicht zu vermeiden.

Als Anhaltspunkte mögen daher folgende Angaben dienen:

1. Bei der O_2 -Bestimmung des arterialisierten Blutes müssen 3 Werte ($\cong 1,2\%$ der Gesamtzahl), bei der O_2 -Bestimmung des venösen Blutes 4 Werte ($\cong 1,6\%$ der Gesamtzahl) als Ausreißer betrachtet werden.

2. Wird als Maß die für das arterialisierte Blut bestimmt zu groß errechnete Streubreite verwendet, so besagt die doppelte Breite, daß 95% aller Bestimmungen des arterialisierten O_2 -Gehaltes innerhalb von $2\sigma_a = 2 \cdot 3,20 \cong \pm 7\%$, beim venösen Blut innerhalb von $2\sigma_v = 2 \cdot 4,68$ rund gleich $\pm 10\%$ liegen. Die Gesamtstreuung, die bei der Bildung des Quotienten aus den O_2 -Gehalten des venösen und arterialisierten Blutes entsteht, wird nach der Formel $\sigma_{qu} = \sqrt{\sigma_a^2 + \sigma_v^2}$ berechnet. Sie beträgt damit ebenfalls wieder mit den obigen zu großen Einzelwerten:

$$\sigma_{qu} = \sqrt{10 + 22} = \pm 5,75$$

d. h. die Genauigkeit eines berechneten O_2 -Sättigungswertes beträgt rund $\pm 5\%$.

2. Photometrische Bestimmung der O_2 -Sättigung des venösen Blutes

Die Bestimmung der Sauerstoffsättigung auf optischem Wege war schon wiederholt Gegenstand von Untersuchungen (52, 75, 100 a, b, 104, 129 a—d, 130, 140, 165). Im Grundprinzip wird bei diesen Methoden die Extinktion einer relativ unverdünnten, hämolysierten Blutprobe unter bestimmten Bedingungen ermittelt. Nachteilig wirkt sich jedoch bei diesen Methoden die äußerst geringe Schichtdicke aus, die die Verwendung spezieller Küvetten bzw. Meßgeräte erfordert.

Um besondere Meßanordnungen und Meßgeräte zu vermeiden, versuchten wir eine Methode zu finden, die es gestattet, die Bestimmung der prozentualen Sauerstoffsättigung routinemäßig mit den in den klinischen Laboratorien vorhandenen Hilfsmitteln durchzuführen.

a) Beschreibung einer bei den Versuchen verwendeten Pipette zur Blutentnahme: Um einfach, rasch und zuverlässig die Entnahme und entsprechende Verdünnung bzw. Hämolysierung des venösen Blutes durchführen zu können, entwickelten wir eine geeignete Pipette (Abb. 1 und 2)¹⁾, die im folgenden kurz beschrieben werden soll.

Die Pipette besteht aus einer Mischkammer (M) von genau 20 ml Inhalt bei 20 °C. Durch einen Einweghahn (3) ist sie mit einem englumigen Verdrängungsgefäß (Durchmesser etwa 5 mm) verbunden. Der Inhalt des Verdrängungsgefäßes beträgt etwa 2 ml und endet im oberen Anteil mit einer Schlaucholive (1). Über dem Hahn (3) ist eine Graduierung von 0 bis

¹⁾ Hersteller: K. Vorndran, Glastechnische Werkstätten, Erlangen.

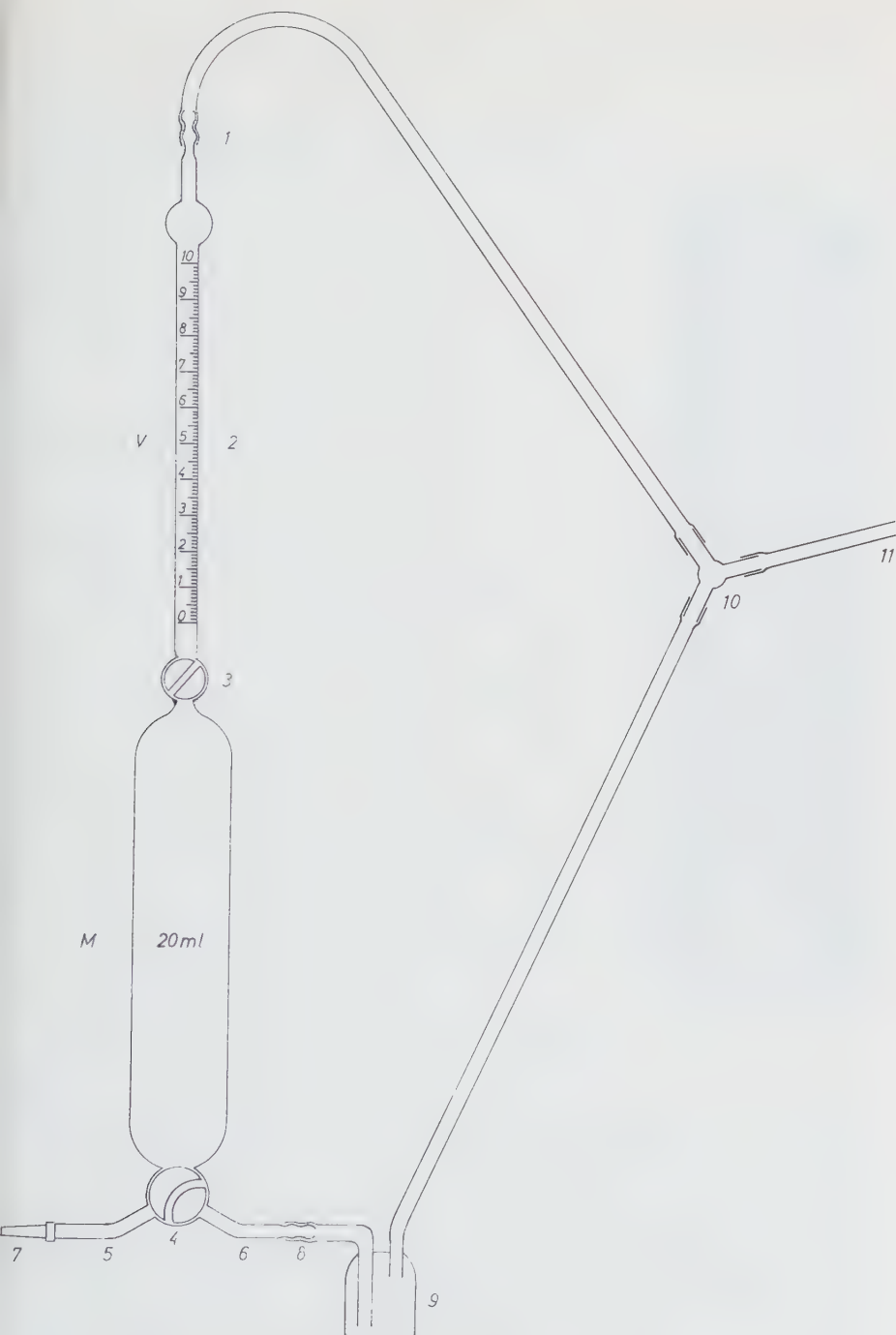


Abb. 1. Pipette zur Blutentnahme (schematisch)

1,0 ml mit einer Unterteilung in 0,01 ml eingraviert. Nach unten wird die Mischkammer durch einen Dreiweg-Csakohahn (4) verschlossen. In das linke seitliche Ansatzstück (5) des Hahns (4) ist ein Metallkonus (7) zum Aufsetzen einer Injektionskanüle angeschmolzen, während sich am rechten Ansatzstück (6) eine Schlaucholive (8) befindet. An diese Schlaucholive wird eine kleine Waschflasche (9) angeschlossen. Diese Flasche ist mit einem Dreiwegestück (10) durch einen Gummischlauch verbunden. Ebenso ist auch die Schlaucholive (1) über der Verdrängungskammer mittels eines Schlauches mit dem Dreiwegestück (10) verbunden. Außerdem ist an diesem Dreiwegestück noch ein kurzes Ansaugstück angeschlossen.



Abb. 2. Pipette zur Blutentnahme (vgl. Abb. 1)

b) Methodik der Blutentnahme. Nach kurzem Durchleiten von sauerstofffreiem Stickstoff durch die Pipette wird auf den Metallkonus (7) eine lange, vollkommen abdichtende Kanüle aufgesetzt und diese in die entgaste Mischflüssigkeit getaucht. Als Mischflüssigkeit verwenden wir eine 5proz. Saponinlösung. Die Hähne (3 und 4) werden nun so gestellt, daß die Saponinlösung bis zur Marke 0 des Verdrängungsgefäßes aufgezogen werden kann. Hahn (3) wird durch Querstellung vollkommen geschlossen. Hahn (4) so gedreht, daß die beiden Schenkel (5 und 6) kommunizieren. Man vertauscht nun die Kanüle bei (7) mit einer vollkommen abdichtenden sterilen Injektionsnadel. Nun erfolgt die Punktion des Blutgefäßes. Bei künstlich aufgestauten Venen darf erst dann Blut aus dem Gefäß entnommen werden, wenn vom Zeitpunkt der Stauungslösung mindestens 15 Sekunden vergangen sind. Durch leichtes Ansaugen am Mundstück (11) wird zunächst eine geringe Menge Blut in die Waschflasche (9) gezogen. Hierauf werden die Hähne (3 und 4) so gedreht, daß das Blut in die Meßkammer eindringen und gleichzeitig der Flüssigkeitsmeniskus in der Verdrängungspipette steigen kann. Hat man die gewünschte Blutmenge in die Kammer aufgezogen [Ablesung des Blutvolumens bei V (2)], werden beide Hähne geschlossen, die Gummischläuche bei (1) und (8) von der Pipette entfernt und das Blut in der Meßkammer durch Drehen und Schütteln der Pipette mit der Verdünnungsflüssigkeit gemischt und vollständig hämolysiert. Die Verbindung von (5) über den Hahn (4) nach (6) spült man nun gut mit Wasser durch, entleert das Verdrängungsgefäß (V) und bläst es mit Stickstoff trocken.

Auf den Metallkonus (7) steckt man eine entsprechend lange Kanüle und schließt bei (1) die Stickstoffbombe an. Hierauf werden die Hähne (3 und 4) vorsichtig so gedreht, daß der Stickstoff, aus der Bombe kommend, langsam das hämolysierte Blut aus der Mischkammer nach unten drückt und aus der Kanüle ausfließen läßt. Nachdem etwa 5 ml des Hämolysates abgelassen sind, überführt man davon eine entsprechende Menge unter Luftabschluß unmittelbar in die zur kolorimetrischen Bestimmung dienende Küvette, in die zuvor Stickstoff geleitet wurde, und verschließt sie dann gasdicht. In der gleichen Weise wird das in einer zweiten Pipette aufgezugene arterielle Blut aufgearbeitet und ebenfalls in eine Küvette überführt. Setzt man aber voraus, daß die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes in normalen Fällen mit uneingeschränkter Lungen-, Herz- und Kreislauffunktion und ohne Temperatursteigerungen unter Grundumsatzbedingungen nur sehr geringen Schwankungen unterliegt, so genügt es, zumindest für orientierende Untersuchungen, das entnommene venöse Blut durch Sauerstoffbelüftung zu arterialisieren. Außerdem können Punktionen von Arterien beim Menschen im allgemeinen nur in Lokalanästhesie mit und ohne Zusatz von Sedativa bzw. in allgemeiner Narkose vorgenommen werden. Allein die Durchführung der Lokalanästhesie verändert aber durch die oft dabei auftretende psychische Alteration der Patientin die Grundumsatzbedingungen. Auch durch die Anwendung von Sedativa und Narkotika werden durch ihre zentralen, peripheren und histotoxischen Einflüsse veränderte Ausgangsbedingungen geschaffen.

Zur Arterialisierung des venösen Blutes wird der in der Mischkammer noch verbliebene Rest der Mischflüssigkeit in ein Becherglas abgelassen und unter beständigem Schütteln einige Zeit lang mit Sauerstoff belüftet. Nachdem das in der Mischflüssigkeit befindliche Hämoglobin mit Sauerstoff völlig gesättigt ist, wird eine entsprechende Menge des Gemisches in eine zur kolorimetrischen Bestimmung dienende Küvette überführt.

c) **Ermittlung der Meßbedingungen und Bestimmung der Extinktion:** Die photometrische Bestimmung der Sauerstoffsättigung sollte mit Hilfe eines Spektralphotometers (Beckman, Modell DU) erfolgen. Aus diesem Grunde ermittelten wir dafür in Vorversuchen die günstigsten Voraussetzungen und Meßbedingungen. Da zur Bestimmung der Extinktion nur normale Küvetten mit einer Schichtdicke von 10 mm zur Verfügung standen, wurden zunächst die günstigste Verdünnung sowie die günstigste Wellenlänge ermittelt. Als geeignete Konzentration des zu messenden Bluthämolysates fanden wir die Verdünnung von Blut mit 5proz. Saponinlösung im Verhältnis von 1 : 20.

Zur Ermittlung der günstigsten Wellenlänge für die Durchführung der Messungen wurden Bestimmungen in einem Spektralbereich von 600 bis

800 $m\mu$ durchgeführt, da in diesem Bereich die molaren Extinktionen von Hb und HbO₂ die größten Differenzen zueinander aufweisen.

Die Abb. 3 zeigt den Verlauf des Spektrums von normalem venösem und arterialisiertem Blut. Aus dem Kurvenverlauf dieser beiden Spektren ist ersichtlich, daß die Differenzen zwischen den Extinktionen des venösen

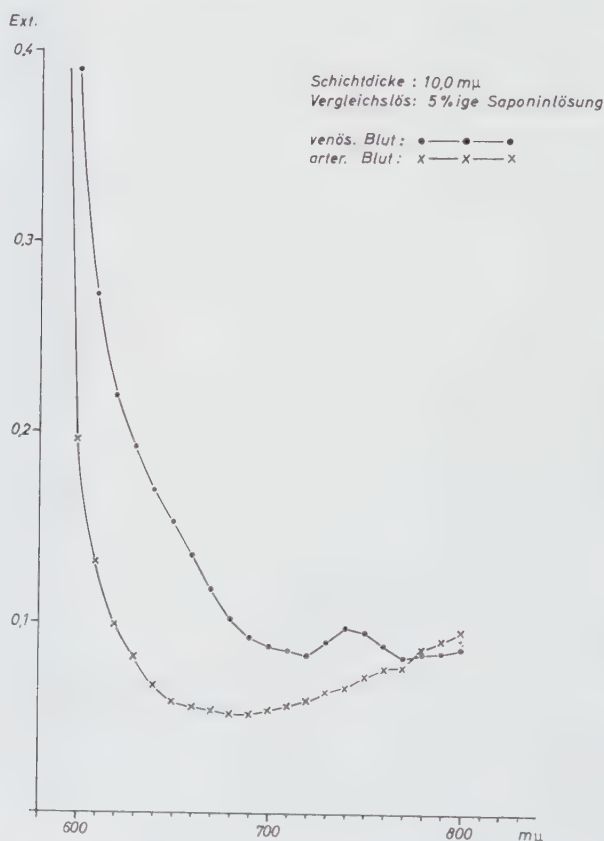


Abb. 3. Verlauf des Spektrums von normalem venösem und arterialisiertem Blut

und den Extinktionen des arterialisierten Blutes innerhalb des Bereiches von 600—650 $m\mu$ am größten sind.

In einer Versuchsreihe bestimmten wir bei 25 Patienten die Extinktionen des venösen und arterialisierten Blutes bei einer Wellenlänge von 600, 620 und 650 $m\mu$. Die erhaltenen Werte sind in Tab. 2 unter Spalten A₁ und A₂, B₁ und B₂ sowie C₁ und C₂ dargestellt. In den Spalten A₃ und B₃ und C₃ sind die Quotienten, berechnet aus der Extinktion des venösen dividiert durch die Extinktion des arterialisierten Blutes, aufgezeichnet. Bei Berech-

Tabelle 2.

Nr.	A			B			C		
	1 Ext. 600 v.	2 Ext. 600 a.	3 f.	1 Ext. 620 v.	2 Ext. 620 a.	3 f.	1 Ext. 650 v.	2 Ext. 650 a.	3 f.
1	441	197	2,24	274	115	2,36	178	57	3,12
2	345	168	2,06	211	100	2,11	133	55	2,42
3	462	188	2,46	288	106	2,71	187	56	3,34
4	495	198	2,50	300	105	2,84	197	62	3,18
5	366	172	2,13	222	96	2,31	146	52	2,81
6	420	184	2,29	247	102	2,41	193	74	2,61
7	419	191	2,19	237	100	2,37	150	50	3,00
8	531	236	2,25	331	142	2,33	211	69	3,06
9	526	218	2,42	313	115	2,72	209	63	3,32
10	346	158	2,19	239	104	2,30	204	84	2,48
11	354	170	2,08	212	95	2,23	124	50	2,48
12	595	235	2,53	387	158	2,45	230	67	3,43
13	384	166	2,32	217	88	2,47	160	50	3,20
14	364	174	2,09	213	92	2,31	139	50	2,78
15	514	241	2,13	321	145	2,21	200	69	2,88
16	520	215	2,42	320	130	2,46	199	60	3,32
17	436	205	2,12	262	121	2,16	162	63	2,57
18	380	184	2,06	233	108	2,15	148	56	2,64
19	482	194	2,49	307	111	2,77	190	55	3,45
20	382	184	2,08	231	103	2,24	150	57	2,61
21	452	172	2,63	277	101	2,74	178	54	3,29
22	369	164	2,25	224	94	2,38	144	48	3,00
23	430	192	2,23	268	106	2,53	204	78	2,61
24	575	222	2,59	361	132	2,73	219	63	3,48
25	384	171	2,24	220	89	2,47	153	57	2,68

nung der mittleren Streu- bzw. Fehlerbreite zeigten die Werte bei 600 m μ ein Sigma von $\pm 0,175$, bei 620 m μ $\pm 0,213$ und bei 650 m μ $\pm 0,348$.

Obwohl nach dieser Berechnung die Werte bei 600 m μ die geringste Streuung zeigten, führten wir die weiteren Messungen bei 620 m μ durch, da die Absorptionsspektren von Hb und HbO₂ bei 600 m μ bereits einen sehr steilen Anstieg aufweisen.

d) Berechnung der venösen Sauerstoffsättigung. In einer Reihe von Untersuchungen wurde gleichzeitig nach den angegebenen Methoden Blut aus der V. cubitalis für die manometrische und photometrische Messung entnommen. Anschließend erfolgte die manometrische Bestimmung des O₂-Gehaltes im venösen (Tab. 3, Spalte A) und arterialisierten (B) Blut und die Ermittlung der Extinktionen (C und D). Aus den erhaltenen Werten der manometrischen Bestimmung wurde die prozentuale O₂-Sättigung (F) des venösen Blutes berechnet, und aus den Extinktionswerten der Quotient f (E) gebildet. Die Werte sind in Tab. 3 zusammengestellt. In ein Koordinatensystem (Abb. 4) wurde der Faktor f in Abhängigkeit von der manometrisch bestimmten prozentualen O₂-Sättigung auf-

% O₂-Sättigung
(manometrisch)

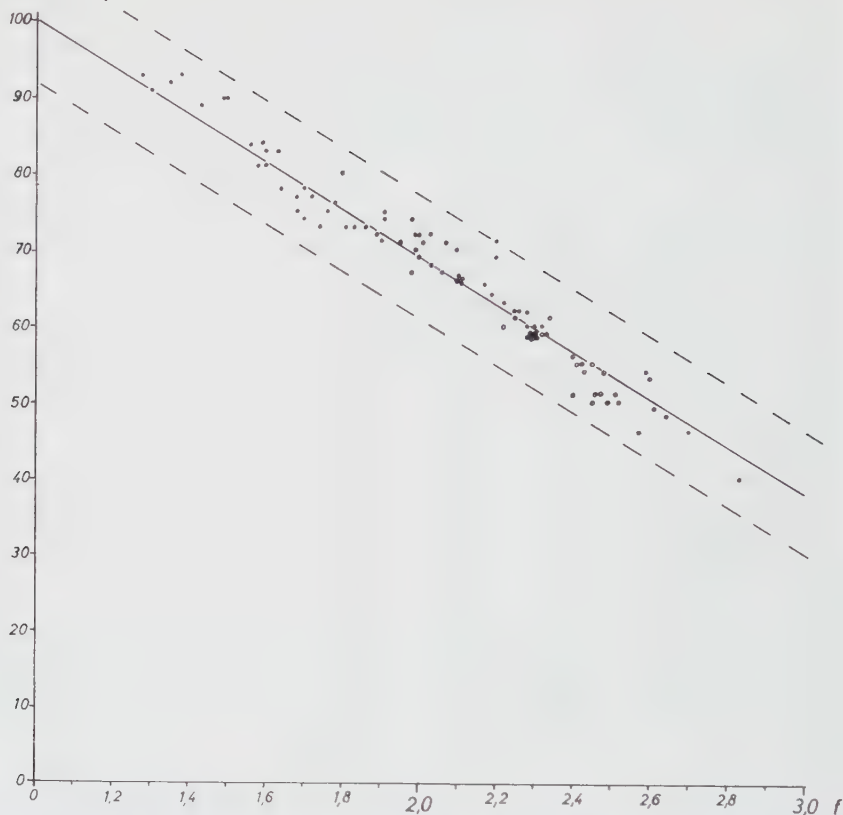


Abb. 4. In ein Koordinatensystem wurde der Faktor f in Abhängigkeit von der manometrisch bestimmten prozentualen Sauerstoffsättigung aufgetragen. Aus der erhaltenen Geraden erfolgte die Aufstellung der Formel zur Errechnung der prozentualen O₂-Sättigung des venösen Blutes aus den Extinktionswerten

getragen. Aus der erhaltenen Geraden erfolgte die Aufstellung der Formel zur Errechnung der prozentualen O₂-Sättigung des venösen Blutes aus den Extinktionswerten.

Die in Abhängigkeit vom Faktor f aufgetragenen Werte der O₂-Sättigung ergeben in erster Annäherung eine Gerade, die durch den Punkt ($f = 1,0$, $s = 1,0$) geht und die allgemeine Form hat

$$s = a \cdot f + C$$

Die Bestimmung der zunächst unbekannten Größen a und b wurde so vorgenommen, daß für jedes Wertepaar (f_i , s_i) das Verhältnis

$$a_j = \frac{100 - s_i}{f_i} (= \operatorname{tg} \lambda)$$

berechnet und der Mittelwert sämtlicher $a_j = \frac{\sum a_j}{n}$ gebildet wurde. In unserem Falle ist

$$\bar{a} = -0,310.$$

Tabelle 3.

Nr.	A	B	C	D	E	F	G
	O ₂ ‰ venös (manom.)	O ₂ ‰ art. (manom.)	Ext. ₆₂₀ venös	Ext. ₆₂₀ art.	Faktor f Ext. ₆₂₀ ven. Ext. ₆₂₀ art.	S · O ₂ ‰ (manom.)	S · O ₂ ‰ (aus fber.)
1	9,3	15,8	0,193	0,083	2,33	59	59
2	7,2	14,9	0,296	0,112	2,64	48	49
3	10,7	18,0	0,279	0,122	2,29	59	60
4	11,5	16,7	0,200	0,100	2,00	69	69
5	12,6	17,3	0,186	0,100	1,86	73	73
6	12,6	16,7	0,230	0,131	1,76	75	76
7	8,0	17,3	0,298	0,116	2,57	46	52
8	10,2	15,4	0,260	0,123	2,11	66	66
9	7,9	16,1	0,222	0,085	2,61	49	50
10	9,8	17,9	0,266	0,110	2,42	55	56
11	8,7	17,1	0,240	0,097	2,47	51	54
12	11,8	16,4	0,221	0,109	2,03	72	68
13	9,1	17,1	0,275	0,106	2,60	53	50
14	9,7	16,4	0,246	0,106	2,32	59	59
15	9,8	16,2	0,237	0,107	2,22	60	62
16	10,7	17,4	0,322	0,143	2,25	61	61
17	9,5	17,7	0,220	0,085	2,59	54	54
18	10,5	15,6	0,206	0,100	2,06	67	67
19	10,5	14,6	0,239	0,125	1,91	74	71
20	12,5	13,7	0,164	0,126	1,30	91	91
21	10,0	16,5	0,276	0,118	2,34	61	59
22	8,3	14,8	0,216	0,090	2,40	56	57
23	14,5	17,6	0,128	0,081	1,58	81	82
24	11,0	14,7	0,156	0,093	1,68	75	79
25	9,4	17,2	0,213	0,087	2,45	55	55
26	12,5	17,1	0,176	0,096	1,83	73	74
27	11,0	15,9	0,202	0,092	2,20	69	63
28	9,9	18,5	0,342	0,138	2,48	54	54
29	5,6	14,1	0,291	0,103	2,83	40	43
30	10,0	14,6	0,236	0,116	2,03	68	68
31	6,6	14,3	0,240	0,089	2,70	46	47
32	11,9	16,8	0,237	0,125	1,90	71	72
33	13,6	18,0	0,192	0,108	1,78	76	76
34	14,1	19,7	0,206	0,109	1,89	72	72
35	9,5	16,2	0,208	0,091	2,29	59	60
36	10,8	17,4	0,279	0,124	2,25	62	61
37	17,1	18,3	0,149	0,116	1,28	93	91
38	16,1	18,1	0,177	0,124	1,43	89	87
39	12,8	18,3	0,264	0,126	2,10	70	66
40	14,7	17,6	0,170	0,109	1,56	84	83
41	16,9	18,4	0,124	0,092	1,35	92	89
42	16,2	18,1	0,189	0,127	1,49	90	85
43	11,5	15,6	0,156	0,092	1,70	74	78
44	10,1	13,8	0,200	0,115	1,74	73	76
45	10,4	16,9	0,228	0,100	2,28	62	60
46	9,2	18,5	0,240	0,098	2,45	50	55
47	14,0	15,1	0,128	0,093	1,38	93	88
48	13,2	16,0	0,181	0,113	1,60	83	81
49	13,9	17,8	0,182	0,111	1,64	78	80
50	11,6	17,5	0,204	0,094	2,17	66	64
51	14,2	19,9	0,189	0,094	2,01	71	69
52	10,1	18,4	0,224	0,093	2,41	55	56
53	11,0	18,3	0,221	0,097	2,28	60	60
54	13,8	19,5	0,199	0,096	2,07	71	67

(Forts. der Tab. S. 132)

Fortsetzung von Tabelle 3.

Nr.	A $O_2 \text{ ‰}$ venös (manom.)	B $O_2 \text{ ‰}$ art. (manom.)	C Ext. $_{620}$ venös	D Ext. $_{620}$ art.	E Faktor f $\frac{\text{Ext.}_{620} \text{ ven.}}{\text{Ext.}_{620} \text{ art.}}$	F $S \cdot O_2 \text{ ‰}$ (manom.)	G $S \cdot O_2 \text{ ‰}$ (aus f ber.)
55	9,6	17,8	0,267	0,110	2,43	54	55
56	8,6	17,2	0,244	0,098	2,49	50	53
57	9,3	14,8	0,190	0,086	2,22	63	62
58	8,6	14,4	0,279	0,121	2,32	60	59
59	6,9	13,9	0,252	0,100	2,52	50	53
60	10,4	17,6	0,279	0,122	2,29	59	60
61	10,9	13,4	0,187	0,104	1,80	80	75
62	11,3	15,4	0,224	0,124	1,81	73	75
63	12,2	17,0	0,260	0,130	2,00	72	69
64	6,8	13,4	0,240	0,100	2,40	51	57
65	13,1	19,8	0,210	0,100	2,10	66	66
66	13,0	19,5	0,154	0,078	1,98	67	69
67	15,0	19,4	0,158	0,092	1,72	77	78
68	12,0	18,7	0,210	0,096	2,19	64	63
69	9,4	18,6	0,233	0,093	2,51	51	54
70	15,6	18,5	0,162	0,102	1,59	84	82
71	13,3	18,7	0,209	0,095	2,20	71	63
72	10,3	17,1	0,230	0,100	2,30	60	60
73	12,4	16,7	0,242	0,122	1,98	74	69
74	11,7	17,7	0,199	0,096	2,10	66	66
75	12,1	17,3	0,203	0,102	1,99	70	69
76	13,9	17,8	0,185	0,109	1,70	78	78
77	14,5	17,5	0,147	0,090	1,63	83	80
78	13,1	16,2	0,202	0,126	1,60	81	81
79	11,1	17,9	0,278	0,123	2,26	62	61
80	9,3	18,2	0,221	0,090	2,46	51	55
81	12,8	16,7	0,141	0,084	1,68	77	79
82	10,9	15,4	0,350	0,180	1,95	71	71
83	14,8	16,5	0,150	0,100	1,50	90	85
84	12,9	18,0	0,203	0,102	1,99	72	69
85	12,1	16,1	0,191	0,100	1,91	75	71

Da die Gerade durch den Punkt $f = 1,0$, $s = 1,0$ gehen soll, ergibt sich hieraus $C = 1 - \bar{a} = 1,310$.

Die gemittelte, angenäherte Gerade heißt also

$$s = 1,310 - 0,310 \cdot f = S \cdot O_2 \text{ ‰}$$

Nach dieser Formel wurde in den folgenden Untersuchungen die prozentuale Sauerstoffsättigung aus den Extinktionen errechnet. Zur Berechnung der mittleren quadratischen Abweichung der Einzelwerte von diesem Kurvenverlauf wurde für jeden Wert von f der theoretische Wert s_{th} und die Abweichung $\Delta s_i = s_i - s_{th}$ berechnet, sowie für sämtliche Werte die mittlere Abweichung

$$\bar{\Delta s} = \frac{\sum \Delta s_i}{n} = \frac{\sum (s_i - s_{th})}{n}$$

und die mittlere quadratische Abweichung $\sigma^2 = \frac{1}{n-1} \sum \Delta s_i^2$ gebildet.

Für die obige Gruppe der Bestimmungen ergaben sich als

$$\text{mittlere Abweichung} \quad \overline{\Delta s} = \frac{+24}{85} = 0,27\%$$

$$\text{mittlere Streuung} \quad \sigma = \pm 2,66\%$$

II. Über die prozentuale Sauerstoffsättigung des venösen Blutes von Gesunden (bzw. Nichttumorträgerinnen und Nichtgraviden) und Ca.-Trägerinnen

1. Zunächst wurden bei 10 gesunden Frauen die individuellen Schwankungen der Sauerstoffsättigung über mehrere Tage kontrolliert. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4

Nr.	1. Tag		3. Tag		5. Tag	
	f	S · O ₂ %	f	S · O ₂ %	f	S · O ₂ %
1	2,36	58	2,37	58	2,33	59
2	2,11	66	2,16	64	2,15	64
3	2,72	47	2,71	47	2,77	45
4	2,30	60	2,23	62	2,24	62
5	2,45	55	2,46	55	2,47	54
6	2,84	43	2,74	46	2,73	46
7	2,31	59	2,31	59	2,38	57
8	2,47	54	2,53	53	2,49	54
9	2,21	62	2,29	60	2,20	63
10	2,41	56	2,36	58	2,34	58

f: Quotient aus den Extinktionen bei 620 mμ.
S · O₂ %: Sauerstoffsättigung.

Die Frage, in welchen Grenzen im individuellen Einzelfall die Sauerstoffsättigung schwankt, wurde statistisch so bearbeitet, daß die an 10 „gesunden“ Patienten am 1., 3. und 5. Tage bestimmten Werte (Tab. 4) als Mehrfachbestimmung betrachtet wurden, wobei die Differenzen zwischen je 2 Beobachtungen quadriert und gemittelt wurden.

Die Berechnung erfolgte nach folgendem Schema:

Pat.	O ₂ -Sättigungsgrad in %			Differenzen zwischen			Δ^2	$n_j^2 \cdot \sigma_j^2$
	1. Tag	2. Tag	3. Tag	1/2. Tag	1/3. Tag	2/3. Tag		
1	58	58	59	0	1	1	0 1 1	2
2	66	64	64	2	2	0	4 4 0	8
3	47	45	45	0	2	2	0 4 4	8
4								

$$n = m \cdot 3 = 30$$

$$m = 10$$

$$\sum n_j^2 \cdot \sigma_j^2 = 72$$

$$\sum n_j \cdot \sigma_j^2 = \frac{72}{3} = 24$$

Die Anzahl der Patienten war $m = 10$, die Gesamtzahl der Bestimmungen $n = 30$. Nun ist $\sum n_j \cdot \sigma_j^2 = 72$ und wegen der je 3fachen Mehrfachbestimmung ($n_j = 3$) $\sum n_j \cdot \sigma_j^2 = 24$

$$\text{Daraus ergibt sich } \sigma^2 = \frac{\sum n_j \cdot \sigma_j^2}{n} = \frac{24}{30}$$

Da aber die „Zahl der Freiheitsgrade“ $n - m = 20$ ist, ist das Quadrat der zu erwartenden Streuung

$$p^2 = \frac{n}{n-m} \sigma^2 = \frac{30}{20} \cdot \frac{24}{30} = 1,2 \text{ und } p = \pm 1,1\%$$

Dieses Ergebnis besagt, daß im Einzelfall zu erwarten ist, daß bei irgendeinem gemessenen Wert s_i in etwa zwei Drittel aller Bestimmungen der „wahre Wert“ im Bereich $s_i \pm p\%$, z. B. $47 \pm 1,1\%$ zu suchen ist.

2. Die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes bei Gesunden

Aus dem Krankengut unserer Klinik wurde von 144 nicht tumorkranken bzw. nicht graviden Patientinnen die prozentuale Sauerstoffsättigung des venösen Blutes mittels der vorher beschriebenen Methode bestimmt. Aus den Einzelergebnissen, deren Häufigkeitsverteilung in Abb. 5 graphisch dargestellt ist, wurde der Mittelwert nach der Formel $\overline{S \cdot O_2 \text{ } \%/}_n = \frac{\sum S \cdot O_2 \text{ } \%/}{n}$ gebildet und daraus die mittlere quadratische Streuung nach der Formel

$$\sigma^2 = \frac{1}{n-1} \sum (S \cdot O_2 \text{ } \% - \overline{S \cdot O_2 \text{ } \%})^2 \text{ berechnet.}$$

Es ergab sich ein Mittelwert von $53\% \pm 12\%$.

3. Die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes bei Karzinomträgerinnen

Desgleichen wurde bei 119 an einem Karzinom erkrankten Frauen die prozentuale Sauerstoffsättigung des venösen Blutes bestimmt. Aus den Einzelergebnissen, deren Häufigkeitsverteilung in Abb. 6 graphisch dargestellt ist, wurde mittels der oben angegebenen Formeln der Mittelwert gebildet und daraus die mittlere quadratische Streuung berechnet.

Es ergab sich ein Mittelwert von $71\% \pm 11\%$.

Um festzustellen, inwieweit die Differenz zwischen dem Mittelwert der Normalfälle und dem der Karzinomfälle gesichert ist, wurden folgende statistische Methoden angewandt:

Zunächst wurde die mittlere quadratische Streuung der Differenz

$$\sigma_D^2 = \frac{\sigma_1^2(N_1 - 1) + \sigma_2^2(N_2 - 1)}{N_1 + N_2 - 2}$$

und die Prüfgröße

$$T = \frac{(\overline{S \cdot O_2 \%})_1 - (\overline{S \cdot O_2 \%})_2}{\sigma_D} \cdot \sqrt{\frac{N_1 - N_2}{N_1 + N_2}}$$

gebildet, wobei $\sigma_1 = \pm 12 \%$, $\sigma_2 = \pm 11 \%$, $N_1 = 144$, $N_2 = 119$

$$(\overline{S \cdot O_2 \%})_1 = 53 \%, (\overline{S \cdot O_2 \%})_2 = 71 \% \quad \text{bedeuten.}$$

Dann ist $\sigma_D^2 = \frac{144 \cdot 143 + 121 \cdot 118}{261} = 129,8 \quad \sigma_D = \pm 11,4 \%$

und $T = \frac{53 - 71}{11,4} \cdot \sqrt{\frac{144 \cdot 119}{263}} = 12,7$

Da die Gesamtzahl der Messungen $N_1 + N_2 = 263$ (Freiheitsgrad $n = 261$) ist, besteht 99,9proz. Sicherheit der Differenz bei $T = 3,33$.

Die berechnete Prüfgröße $T = 12,7$ ist größer als 3,33, d. h. die Differenz zwischen den Normalwerten und den Karzinomwerten ist statistisch gesichert.

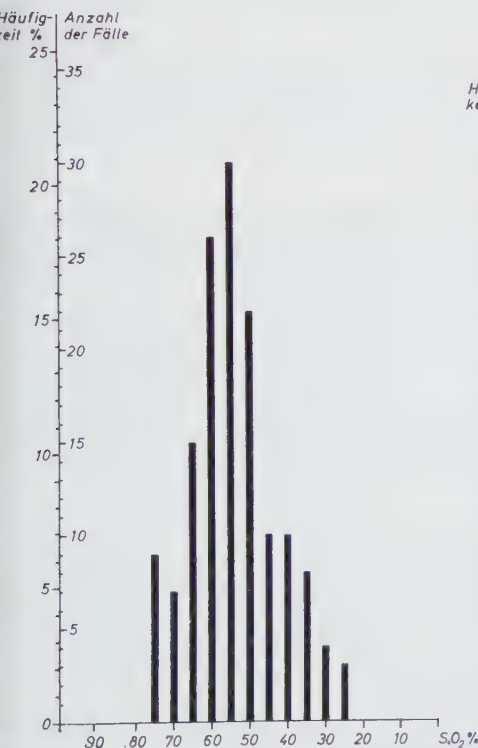


Abb. 5

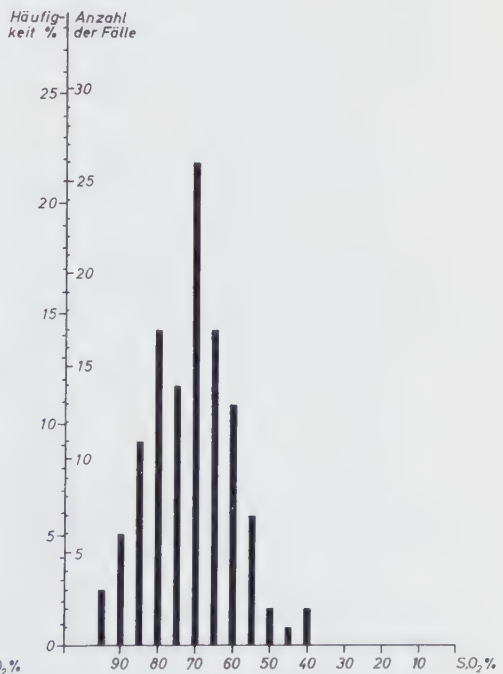


Abb. 6

Abb. 5. Häufigkeitsverteilung der S.O2%-Werte des venösen Blutes von 144 gesunden, nicht schwangeren Frauen

Abb. 6. Häufigkeitsverteilung der S.O2%-Werte des venösen Blutes von 119 an einem Karzinom erkrankten Frauen

Die Häufigkeitsverteilung der Abb. 5 und Abb. 6 zeigt, daß es sich nicht um Normalverteilungen im Sinne Gaußscher Kurven handelt. Deshalb wurde weiterhin untersucht, ob die Anwendung der Formel zur Berechnung der Prüfgröße zulässig ist.

Die Häufigkeit der Werte wurde in 4 Gruppen zusammengefaßt und nach der Formel von Brandt-Snedecor die Größe χ^2 gebildet.

	>70%	70—65%	60—55%	<55%	
Ca.-Fälle	51	43	20	5	119
Normalfälle . . .	9	22	56	57	144
Summe	60	65	76	62	263

$$\chi^2 = \frac{263^2}{119 \cdot 144} \left(\frac{51^2}{60} + \frac{43^2}{65} + \frac{20^2}{76} + \frac{5^2}{62} - \frac{119^2}{263} \right) = 95$$

Bei dieser Gruppeneinteilung in 4 Gruppen ist der Freiheitsgrad $n - 4 - 1 = 3$. Bei $n = 3$ besteht aber 99proz. Sicherheit für den Unterschied zwischen 2 Verteilungen, wenn $\chi^2 = 11.35$ ist. Der berechnete Wert $\chi^2 = 95$ ist aber weit größer, d. h.: Auch mit dieser Methode ist der obige Befund statistisch zu sichern.

Zwischen der Sauerstoffsättigung des venösen Blutes von Nicht-Karzinompatientinnen bzw. Nichtgraviden und der venösen O₂-Sättigung von Karzinompatientinnen besteht auf Grund der durchgeführten Untersuchungen ein signifikanter Unterschied.

4. Vergleich der prozentualen Sauerstoffsättigung des venösen Blutes aus der tumorabführenden Hauptvene mit der V. cubitalis

Bei 4 Patientinnen mit Uteruskarzinom bzw. Chorionepitheliom wurde zunächst nach der angegebenen Methode unter der Operation gleichzeitig aus der V. uterina und der V. cubitalis Blut entnommen und in beiden Blutproben die prozentuale Sauerstoffsättigung bestimmt.

Die Ergebnisse sind in Tab. 5 zusammengefaßt.

Tabelle 5.

	A	B	C	D	E
1	B 55/310	26	Zervix-Ca. II	V. uterina dex.	88
2	B 55/436	33	CC I-II	V. cubit. dex.	76
3	B 55/520	43	Chorionepith.	V. uterina dex.	83
4	B 55/1796	42	CC I-II	V. cubit. dex.	73
				V. uterina dex.	83
				V. cubit. dex.	68
				V. uterina dex.	81
				V. cubit. dex.	78

Spalte A: Krankenblatt-Nr.

Spalte B: Alter.

Spalte C: Diagnose.

Spalte D: Gefäßpunktion.

Spalte E: Sauerstoffsättigung des venösen Blutes in Prozent.

5. Vergleich der prozentualen Sauerstoffsättigung des venösen Blutes bei Karzinompatientinnen mit dem histologischen Befund

Bei 10 Karzinompatientinnen mit sehr hoher O_2 -Sättigung im venösen Blut wurde der histologische Befund der jeweiligen Tumoren vergleichsweise herangezogen und den $S \cdot O_2$ -Werten gegenübergestellt. Zusätzlich werden in den Abb. 7—16 die Mikroaufnahmen der histologischen Präparate dargestellt.

Tabelle 6

Nr.	A Kr.-Bl.-Nr.	B Alter	C Diagnose	D $S \cdot O_2 \%$	E Präp. Nr.	F Histol. Befund
1	A 55/2974	32	Zervix-Ca.	93	55/5	Höchst unreifes, stark-polymorphes Ca.
1a			Fernmeta. Kopfschwar- tenmeta.		55/44	Sehr unreifes, infiltr. wachsendes Platten- epithel-Ca.
2	R 2557	39	CC III	93	54/7	Sehr unreifes, polymorph. Plattenepithel-Ca.
3	R 3085	48	CC IV	93	55/491	Unreifes, nicht verhorntes Plattenepithel-Ca.
4	R 2937	70	CC II	92	54/1412	Unreifes, nicht verhorntes Plattenepithel-Ca.
5	R 3120	35	CC III	88	55/669	Unreifes Plattenepith.-Ca.
6	R 3106	58	Zervix-Ca.	87	55/575	Unreifes, infiltr. wach- sendes drüsiges Ca.
7	R 3102	75	Vaginal-Ca.	86	55/611	Unreifes, nicht verhorntes Plattenepithel-Ca.
8	R 3074	37	CC II	85	55/490	Unreifes Plattenepith.-Ca.
9	R 2682	42	CC II	85	55/414	Sehr unreifes Platten- epithel-Ca.
10	R 2926	57	Korpus-Ca.	78	54/1368	Unreifes drüsig- papilläres Ca.

Spalte A: Krankenblatt-Nr.

Spalte B: Alter der Patientin.

Spalte C: Diagnose.

Spalte D: Sauerstoffsättigung des venösen Blutes in Prozent.

Spalte E: Nr. des histologischen Präparates.

Spalte F: Histologischer Befund.

6. Diskussion der Ergebnisse

Mittels der oben angegebenen photometrischen Methode konnten bei Untersuchungen von Normalpersonen (Nichttumorträgerinnen und Nicht-graviden) folgende Ergebnisse gewonnen werden:

a) 1. Die Schwankungen der Sauerstoffsättigung des venösen Blutes (V. cubitalis) ergaben bei 10 Versuchspersonen (Messungen an 3 verschiedenen Tagen) unter den angeführten Bedingungen eine mittlere Streuung von $\pm 1,1 \%$.

2. Aus den Werten von 144 Normalfällen wurde ein Mittelwert von $S \cdot O_2 \%$ von $53 \% \pm 12 \%$ errechnet.

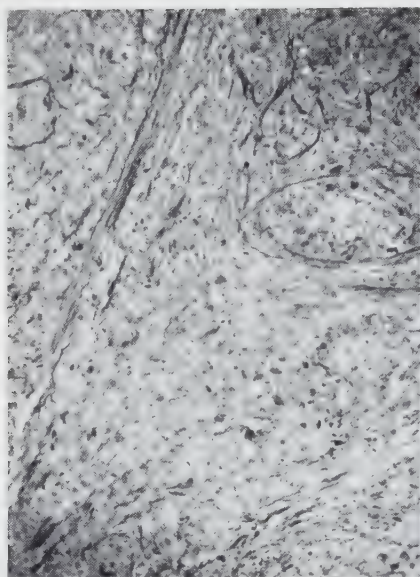


Abb. 7 a

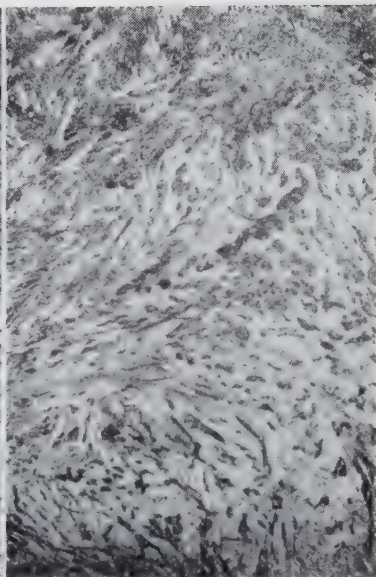


Abb. 7 b

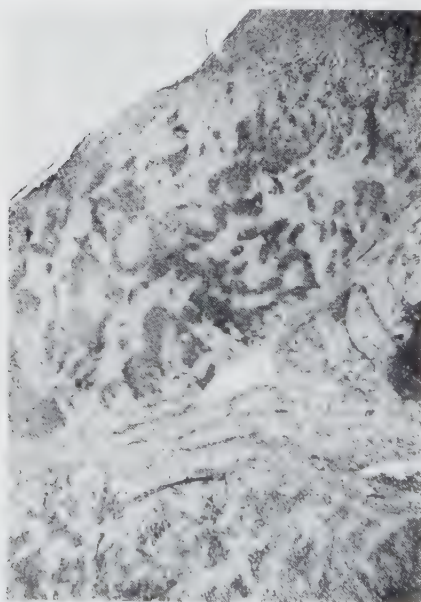


Abb. 7 a. Höchst unreifes, polymorphzelliges, infiltrierend wachsendes Zervixkarzinom (vgl. Tab. 8, Nr. 1)

Abb. 7 b. Derselbe Fall wie in Abb. 7 a dargestellt

Abb. 7 c. Metastasierung in die Kopfschwarte (vgl. Tab. 8, Nr. 1 a)

Abb. 7 c

b) Analog den Normalfällen wurde bei 119 an einem Karzinom erkrankten Frauen ein Mittelwert von $S \cdot O_2 \%$ von $71 \% \pm 11 \%$ gefunden.

c) Mittels statistischer Methoden konnte festgestellt werden, daß zwischen dem $S \cdot O_2 \%$ -Mittelwert der Normalfälle und dem der Tumorträgerinnen ein signifikanter Unterschied besteht.

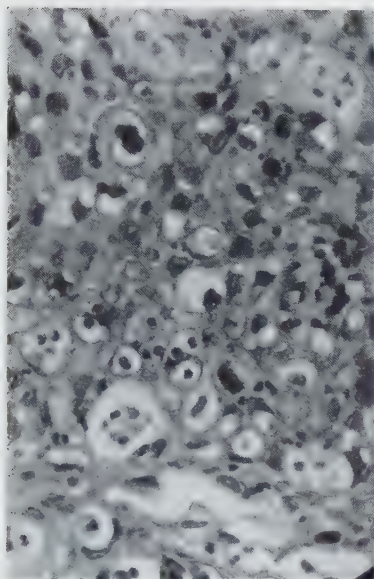


Abb. 8

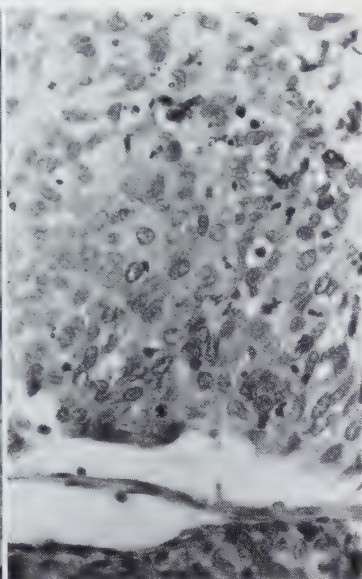


Abb. 9

Abb. 8. Unreifes, polymorphes CC III (vgl. Tab. 8, Nr. 2)

Abb. 9. Unreifes, infiltrierend wachsendes CC IV vgl. Tab. 8, Nr. 3)

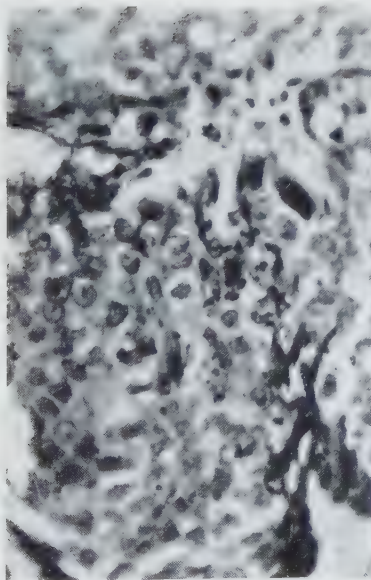


Abb. 10

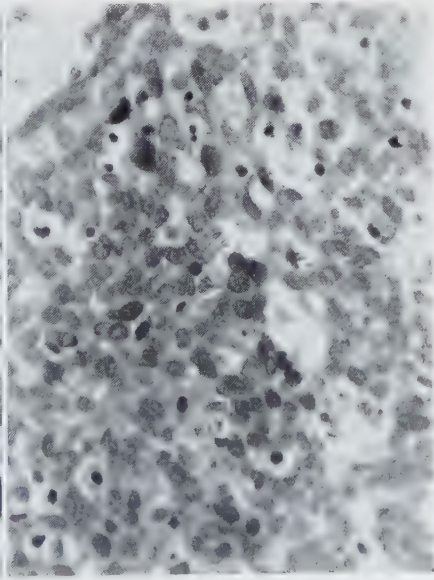


Abb. 11

Abb. 10. Unreifes CC II (vgl. Tab. 8, Nr. 4)

Abb. 11. Infiltrierend wachsendes, mitosenreiches CC III (vgl. Tab. 8, Nr. 5)

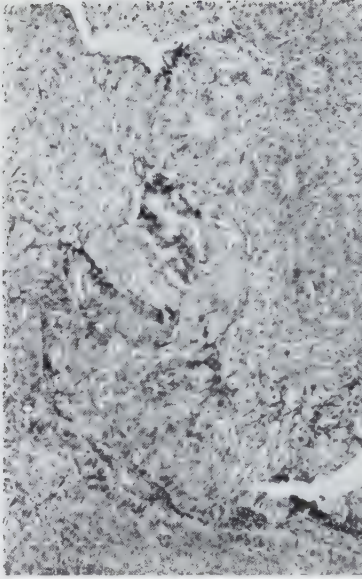


Abb. 12

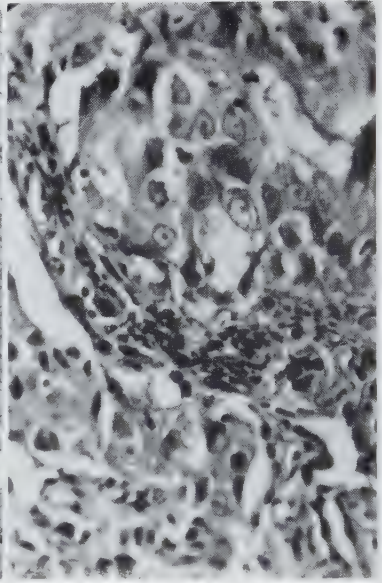


Abb. 13

Abb. 12. Unreifes, infiltrierend wachsendes, drüsiges Zervixkarzinom (vgl. Tab. 8, Nr. 6)

Abb. 13. Unreifes, nicht verhornendes Vaginalkarzinom (vgl. Tab. 8, Nr. 7)

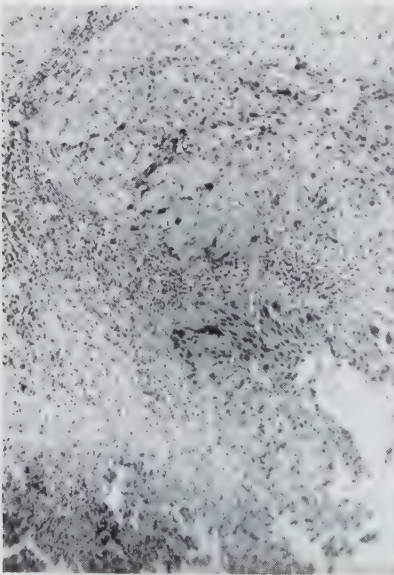


Abb. 14

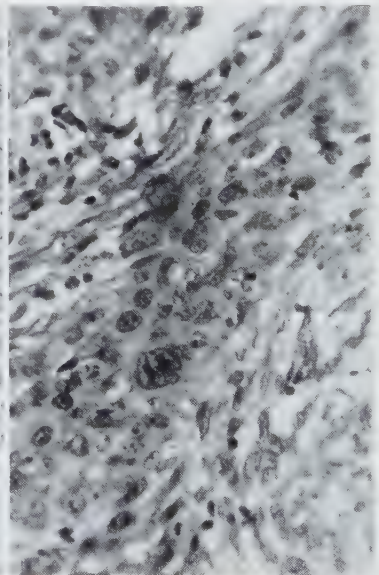


Abb. 15

Abb. 14. Unreifes, infiltrierend wachsendes CC II (vgl. Tab. 8, Nr. 8)

Abb. 15. Sehr unreifes, polymorphes CC II (vgl. Tab. 8, Nr. 9)

d) Die in einigen Fällen durchgeführte Punktion der tumorabführenden Hauptvene (V. uterina) ergab, daß die Sauerstoffsättigung im Blut der Tumormainvene deutlich höher liegt als die Sauerstoffsättigung tumorferner Venen.

Es kam uns also bei diesen Untersuchungen in der Hauptsache darauf an, zwischen den einzelnen Versuchsgruppen relative Differenzen zu studieren. Wir zogen daher unter den oben genannten Voraussetzungen der

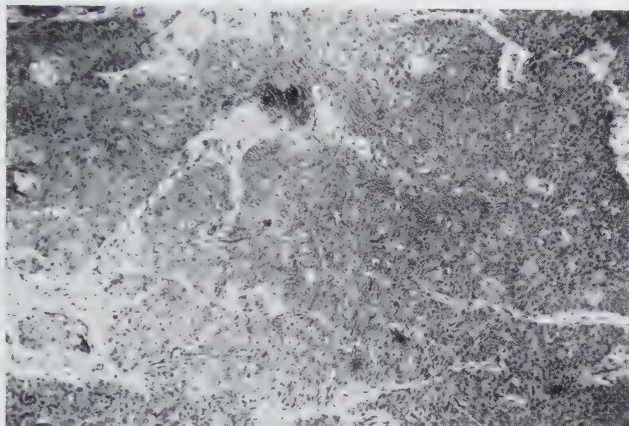


Abb. 16. Unreifes Adenokarzinom des Corpus uteri (vgl. Tab. 8, Nr. 10)

Punktion arterieller Gefäße die Arterialisierung des venös entnommenen Blutes vor und ließen die geringe Differenz zwischen der Sauerstoffsättigung des arteriellen und arterialisierten Blutes unberücksichtigt. Aus diesem Grunde können die von uns gefundenen Werte nicht ohne weiteres denen der Untersucher gleichgesetzt werden, die die Sauerstoffsättigung des durch Herzkatheterismus gewonnenen venösen Mischblutes mit der Sauerstoffsättigung des arteriell punktierten Blutes in Beziehung setzen.

Als wichtigste Möglichkeiten allgemeiner Oxydationshemmung sind zu unterscheiden:

1. Oxydationshemmung durch O_2 -Mangel, also durch Hypoxie infolge einer Hypoxämie.

Die Sauerstoffspannung im Blut und in den Geweben ist hier herabgesetzt durch eine Verminderung des Sauerstoffpartialdruckes in der Atemluft, durch Insuffizienz der Atmungs- und Kreislauforgane sowie durch Mangel an Oxyhämoglobin.

2. Oxydationshemmung durch Mangel an Nährstoffen, insbesondere an Glukose.

3. Oxydationshemmung durch direkte Beeinflussung der Mitochondrien.

4. Oxydationshemmung durch Beeinflussung der Atmungsfermente, insbesondere der Zytochromoxydasen bzw. Dehydrogenasen.

Für die Erklärung der O_2 -Anreicherung im venösen Blut bei Karzinomträgern mit uneingeschränkter Lungen-, Herz- und Kreislauffunktion entfällt die Erklärungsmöglichkeit einer Oxydationshemmung durch O_2 -Mangel genau so wie die Möglichkeit einer verminderten Glukosezufuhr. Es ist jedenfalls wenig wahrscheinlich, daß das Karzinomgewebe dem Körper soviel Glukose und andere Stoffe entzieht, daß dadurch die Oxydationvorgänge des übrigen Organismus erheblich eingeschränkt würden.

Dagegen erscheint die Möglichkeit einer Oxydationshemmung infolge Verminderung der Mitochondrienanzahl durchaus gegeben, zumal, wie oben ausgeführt wurde, eine Reduzierung der Anzahl der Mitochondrien von der normalen über die präkanzeröse zur malignen Leberzelle von 2500 über 1700 auf 1400 beobachtet wurde. Eine herabgesetzte Funktion der Mitochondrien maligner Tumoren ist ebenfalls sehr wahrscheinlich. Damit könnte zwar die von Biermann (11) festgestellte und von uns bestätigte verminderte Oxydation des Karzinomgewebes in Verbindung mit seiner erhöhten Glykolyse eine Erklärung finden, nicht aber unsere weitere Feststellung, daß auch der O_2 -Gehalt tumorferner Venen gegenüber der Norm erhöht ist.

Nach der von Triebel und Emmerich (191) aufgestellten Hypothese handelt es sich dabei um eine individuelle Störung der Oxydationsfähigkeit des betreffenden Organismus, die von den genannten Autoren jedoch nicht als Folge, sondern als Ursache der Karzinomentwicklung angesehen wird. Da die Entgiftungsvorgänge im Körper im wesentlichen über Oxydationsvorgänge laufen, die Oxydationen also auch kanzerogene Wirkungen aufheben, nehmen die Autoren an, daß nur die Gewebe derjenigen Menschen maligne entarten, deren Oxydationsfähigkeit durch eine nicht näher beschriebene Weise primär gestört ist.

Auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse ist dagegen anzunehmen, daß die Oxydationshemmung nicht individuell vorgegeben ist, sondern erst bei schon vorhandenem malignem Tumor in Erscheinung tritt und mit dem ihm eigenen Stoffwechseltyp in Zusammenhang steht.

Wie in Teil III dieser Arbeit noch beschrieben wird, ist eine solche Oxydationshemmung auch im Verlaufe einer Gravidität zu beobachten.

Die karzinomatöse wie auch die embryonale Zelle haben gemeinsam, daß die Glykolyse über die Atmung dominiert. Aus diesem gleichartigen Verhalten kann im Zusammenhang mit unseren Untersuchungsergebnissen vermutet werden, daß als Reaktion eines gesteigerten Gärungsstoffwechsels Inhibitoren entstehen, die an einer noch nicht genau zu bestimmenden Stelle des Atmungssystems angreifen und den Ablauf der normalen Oxydation hemmend beeinflussen.

Die eingeschränkte Aktivität der Atmungsenzyme beim Tumorgewebe hat zu Versuchen geführt, durch Substitution den Ausfall zu ergänzen. Da

es sich aber bei den Fermenten um hochspezifische makromolekulare Gebilde handelt, die auch einem Eigenstoffwechsel unterliegen, so haben erwartungsgemäß die Untersuchungsergebnisse gezeigt, daß von außen zugeführte Atmungsenzyme nicht in die Zelle einzudringen vermögen, sondern vom Organismus als Fremdkörper behandelt werden und somit unwirksam bleiben. Sie werden ungenutzt ausgeschieden oder auch teilweise im retikuloendothelialen System gespeichert [Siebert (180 b)].

Die irreversible Schädigung der Atmung einer bisher normalen Zelle wird heute als die gemeinsame Noxe einer Vielzahl krebsauslösender Substanzen angesehen und als erste Phase der Kanzerisierung bezeichnet. Im weiteren Verlauf der Krebsentstehung scheint es einem Teil der geschädigten Zellen zu gelingen, die durch die reduzierte Atmung ausfallende Energie durch den verstärkt einsetzenden Gärungsstoffwechsel zu substituieren, und zwar etwa in Höhe der glykolyisierenden Wirksamkeit des embryonalen Gewebes. Dabei geht offensichtlich die Intensität der Gärung mit dem Grade der Malignität parallel [Warburg (195 a)].

Wir haben in Tab. 6 die an einem Karzinom erkrankten Frauen, die eine sehr hohe prozentuale Sauerstoffsättigung des venösen Blutes aufwiesen, mit den dazugehörigen histologischen Befundberichten der jeweiligen Tumoren verglichen. Dabei kann wahrscheinlich gemacht werden, daß die Zunahme der Sauerstoffsättigung mit dem Grad der Malignität einhergeht. In allen Fällen mit hoher venöser Sauerstoffsättigung konnten Tumoren, die die Zeichen der Unreife aufwiesen, gefunden werden. Besonders deutlich erschien uns diese Feststellung im Fall 1 der Tab. 6.

Es handelt sich dabei um eine erst 32jährige Frau, die wegen einer hochfieberhaften Zystopyelitis einen Gynäkologen aufsuchte, der als Nebenfund eine suspekte Stelle an der Portio feststellte und die Patientin unserer Klinik überwies. Die Probeexzision aus der vorderen Muttermundslippe ergab histologisch ein solides Plattenepithelkarzinom von niederster Gewebsreife, ohne Verhornungsneigung mit hoher Teilungsfrequenz, das Bindegewebe flächenhaft und ganz diffus infiltrierend (Abb. 7 a, b). Auch die sofort durchgeführte kombinierte Radium-Röntgen-Therapie konnte eine rasche Metastasierung mit zum Teil atypischer Lokalisation, wie knöcherner Schädel und Kopschwarte (Abb. 7 c), nicht verhindern. Nach überstürztem Tumorwachstum kam die Patientin bereits etwa 2 Monate nach Feststellung eines scheinbar beginnenden Kollumkarzinoms ad exitum.

Es handelte sich hier also nachweislich um ein Karzinom mit einem besonders hohen Malignitätsgrad. Dementsprechend konnten wir bei dieser Frau einen der höchsten venösen Sauerstoffwerte feststellen, die je von uns bei Karzinomträgerinnen gefunden wurden.

Wir glauben nicht, daß mittels dieser Untersuchungsmethodik ein wesentlicher Beitrag zur Krebsdiagnostik geleistet werden kann, und zwar

schon deswegen nicht, weil die prozentuale venöse Sauerstoffsättigung der Betreffenden vor dem Karzinombefall unbekannt ist und somit auch ihr Anstieg bei Vorhandensein des Tumors nicht eruiert werden kann.

Triebel und Emmerich (191) glauben zwar auf Grund ihrer mit ähnlicher Untersuchungsmethodik gewonnenen Ergebnisse eine Möglichkeit zur Frühdiagnostik des Krebses und sogar zur Feststellung einer Tumordisposition gefunden zu haben, jedoch scheinen ihre oben bereits beschriebenen arbeitshypothetischen Überlegungen von falschen Voraussetzungen auszugehen. Die Untersucher konnten angeblich bei allen Karzinomfällen einen bei einer Wellenlänge von 617 m μ gemessenen Extinktionsquotienten von unter 2,0 feststellen, während die Masse der klinisch Gesunden einen Quotienten von über 2,0 aufwies. Grenzwerte wurden von den Autoren als Krebsdisposition der Betreffenden gedeutet.

Auf Veranlassung des Deutschen Zentralausschusses für Krebsbekämpfung und Krebsforschung wurde die oben erwähnte Methode zur Frühdiagnose maligner Geschwülste am Czerny-Krankenhaus für Strahlenbehandlung der Universität Heidelberg überprüft und die Ergebnisse 1956 veröffentlicht (127). Die Untersuchungen erfolgten hier an 88 Geschwulstkranken und 52 Gesunden bzw. Nichttumorkranken. Es zeigten sich dabei 27 bzw. 23,5 % negativ falsche und 38,5 % positiv falsche Ergebnisse. Die Methode wurde daher in ihrer jetzigen Form für die Früh- oder Dispositionsdiagnose des Karzinoms als ungeeignet angesehen.

Diesem Urteil müssen wir uns anschließen, auch wenn man nach unseren Untersuchungsergebnissen ganz allgemein aussagen kann, daß unter den oben genannten Vorbedingungen eine hohe prozentuale Sauerstoffsättigung des venösen Blutes für das Vorliegen eines Karzinoms oder einer Gravidität (s. Teil III) spricht.

(Fortsetzung folgt)

Nicht einzeln im Buchhandel käuflich

Sonderdruck aus „Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie“

152. Band, 3. Heft, Seite 291—340. 1959

Herausgegeben von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. W. Stoeckel in Berlin

Ferdinand Enke / Verlag / Stuttgart

Aus der Univ.-Frauenklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. Dyr off)

Untersuchungen über die Beeinflussung der Sauerstoffsättigung des venösen Blutes durch maligne Tumoren, ionisierende Strahlen und Gravidität

Von **J. Thomas**

II. Teil

Die Beeinflussung der Sauerstoffsättigung des venösen Blutes durch ionisierende Strahlen

Mit 9 Abbildungen und 8 Tabellen

A. Nach Warburg (195 a) dürfte eine Hemmung der Atmungsprozesse durch karzinogene Noxen aller Art zu einer gesteigerten Glykolyse führen. Die Beobachtung, daß ionisierende Strahlen nicht nur Alterationen des Zellkerns bewirken können, sondern auch auf den Stoffwechsel und die Funktionen des Zytoplasmas, insbesondere der Mitochondrien als Träger der biologischen Oxydation und Atmungskettenphosphorylierung Einfluß nehmen, stellt u. a. die Frage zur Diskussion, ob als Folge der Wirkung energetischer Strahlen im Organismus ähnliche Veränderungen auftreten wie beim Tumorstoffwechsel.

Es lag daher nahe, unsere Untersuchungen über die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes bei malignen Tumoren beim Menschen auch auf die Strahlenwirkung auszudehnen.

Auf Grund von morphologischen und physikalisch-chemischen Untersuchungen kam man vor 20—30 Jahren zu der Ansicht, daß die Wirkung der Röntgenstrahlen primär auf die Zellkerne gerichtet zu sein scheint. So haben die von Dyrhoff (43 b) bereits 1929 auf Grund histologischer Studien gewonnenen Erkenntnisse über die Rückbildung des Uteruskarzinoms nach Röntgenbestrahlung auch heute noch volle Gültigkeit. Danach treten histologisch sicher feststellbare Veränderungen bereits unmittelbar nach der Bestrahlung auf, um allerdings innerhalb der ersten 24 Stunden wieder abzuklingen. Es handelt sich dabei um die initiale Zerstörung der während der Bestrahlung in Teilung begriffenen Zellen, und zwar stellt diese Schädigung eine exquisite Schädigung des Chromatins dar, das zur Verklumpung und zu raschem Zerfall gebracht wird. Wesentlich später, nämlich erst 14 Tage nach dem Strahleninsult, stellen sich die ersten morphologischen Veränderungen an ruhenden Zellen ein. Diese finden sich zunächst bei Zellen, die einen raschen Generationswechsel aufweisen und später auch bei Zellen mit träger Vermehrungstendenz. Wesentlich ist dabei aber die Erkenntnis, daß sie tödlich strahlengeschädigt sein können, ohne daß dies im histologischen Bild zum Ausdruck kommt. Daraus kann gefolgert werden, daß die histologische Unversehrtheit nicht immer der biologischen ohne weiteres gleichgesetzt werden darf. Bemerkenswert ist weiterhin die Beobachtung, daß Protoplasmaveränderungen meist nur in Zellen gefunden werden, die gleichzeitig eine Kernalteration aufweisen, daß sie aber in Zellen mit Änderung der Kernstruktur häufig fehlen, also dieser offenbar erst nachfolgen. Daraus zog Dyrhoff schon damals den Schluß, daß zwar die Kernveränderung als Strahlenfolge früher histologisch sichtbar wird als die des Protoplasmas, wobei aber nicht zu entscheiden ist, ob auch biologisch der Kern vor dem Protoplasma eine Schädigung erfährt.

Auch nach heutiger Ansicht wird der Zellkern und dessen Stoffwechsel durch strahlende Energien außerordentlich stark beeinflusst. Dies zeigt sich u. a. schon an der ungewöhnlichen Empfindlichkeit der Desoxyribonukleinsäuren und auch der Ribonukleinsäuren für Strahlen aller Art. Untersuchungen von Hevesy (73 a, b), Abrams (1) und Lutwak-Mann (123) lassen den Schluß zu, daß im Tierversuch die Ganzkörperbestrahlung zu einem meist reversiblen Abfall des Einbaues von P^{32} - und C^{14} -Vorstufen der Purine in Desoxyribonukleinsäure und etwas geringer in Ribonukleinsäure führt. Holmes (80 a, b) konnte zeigen, daß die Phosphatinkorporation hauptsächlich in Desoxyribonukleinsäure durch Dosen von über 850 r stark herabgesetzt wird. Carter (24) fand, daß bereits nach 100 r

Ganzbestrahlung die Ribonuklease der Rattenmilz einen starken Aktivitätsverlust erleidet. Der Mechanismus dieser Schädigungen ist noch weitgehend unklar [Schreier (175)]. Es besteht dabei die Möglichkeit, daß die Enzyme des Kernstoffwechsels die empfindlichste Stelle darstellen oder daß die Synthese der Desoxyribonukleinsäure auf der Energieseite der Prozesse unterbrochen ist. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um weitgehend spezifische Hemmstoffe, denn nach Harrington und Lavik (70) ist nur der Einbau von Oronsäure und nicht von Adenin in das Desoxyribonukleinsäuremolekül blockiert. Dafür könnte auch die Tatsache sprechen, daß die Empfindlichkeit gegenüber Röntgenstrahlen zu Beginn der Kernteilung, also in der Pro- und Metaphase [Gray (60 a, b)], am größten erscheint.

Es gilt heute jedoch noch nicht als bewiesen, daß die Veränderungen im Kernstoffwechsel Ausdruck der sogenannten Primärschädigung darstellen. Auch die Feststellung, daß bei überlebenden Ratten der Nukleinsäureumsatz des Knochenmarks sich nach der Bestrahlung allmählich normalisiert [Lutwak-Mann (123)], gestattet nicht die Schlußfolgerung, daß der Grad der Schädigung des Nukleinsäurestoffwechsels über Leben und Tod der Zelle entscheidet. Das Wiedereinsetzen der Stoffwechselvorgänge kann nämlich der Ausdruck dafür sein, daß die gesetzte Schädigung von vornherein allgemein nicht letal war, sondern höchstens für die Zellen, die sich zur Zeit des Insultes eben in Teilung befanden. Dementsprechend werden auch die Mitosen für die Zellen, die sich zur Zeit der Strahleneinwirkung im sogenannten Ruhestadium befanden, nicht ohne weiteres eingestellt, sie können aber mehr oder minder gestört sein als Zeichen dafür, daß Zellen, die anfangs nicht betroffen schienen, ebenfalls eine Schädigung erfahren haben, die zunächst nicht den Zelltod herbeiführte. Die Latenzzeit zwischen der erfolgten Bestrahlung und der biologischen Reaktion scheint für Zellen, die sich in Teilung befinden, nur wenige Minuten zu betragen, für Zellen im Ruhestadium ist sie, je nach der Stoffwechselaktivität, der Strahlensensibilität und der Art der Bestrahlung different. So entsteht die Lymphopenie erst nach Stunden, die Leukopenie nach Tagen und das Vollbild der Anämie sogar erst nach Wochen nach erfolgtem Insult. Es gibt jedoch offenbar keine experimentellen Unterlagen, die zur Erklärung der Variabilität dieses Intervalls dienen könnten. Hempelmann (72) glaubt eine Erklärung durch den Hinweis zu ermöglichen, daß bei ruhenden Zellen der Zelltod erst dann eintritt, wenn sie sich zur Teilung anschicken. Die Zwischenphase wäre demnach der Ausdruck der Lebensdauer der Einzelzellen des Gewebes [Knowlton und Hempelmann (97)]. Man gewinnt dabei also die Vorstellung, daß auch die durch Strahleneinwirkung geschädigte Zelle alle für ihre Teilung erforderlichen Vorbereitungen trifft, der intrazelluläre Stoffwechsel aber bereits so ungeordnet ist, daß ein gerichteter Ablauf der Mitose nicht mehr ermöglicht wird und der Zelltod eintritt.

Man kann also annehmen, daß während des Intervalls, von Dyroff (43 b) als Zeitspanne der avisuellen Reaktionen bezeichnet, submikroskopische Reaktionen ablaufen, die erst zu einem späteren Zeitpunkt in den Bereich untersuchungstechnisch faßbarer Größen gelangen. Die Tatsache des Intervalls stellt also nichts anderes als den Ausdruck der Unzulänglichkeit unserer bisherigen Untersuchungsmethoden dar [Holthusen (81 b)]. So erscheint es heute nicht sinnvoll, eine willkürliche Trennung zu ziehen zwischen Kernveränderungen einerseits und Reaktionen im Bereich des Zytoplasmas andererseits. Schließlich handelt es sich insgesamt um eine Einheit mit genau abgestimmten Funktionen der einzelnen Bestandteile. Wenn man auch auf Grund biologisch-chemischer Untersuchungsergebnisse, die sich im wesentlichen auf die der Bestrahlung unmittelbar folgende Blockierung der Zellfunktionen beziehen, eine Primärwirkung der Strahlen auf das Zytoplasma annehmen darf, so gelingt es dennoch nicht, einen möglichen Zusammenhang mit einer Störung von seiten eines mutmaßlichen Steuerungszentrums des Zellkernes auszuschließen [Langendorf (108)].

Wesentlich für die Vorstellungen von der biologischen Strahlenwirkung ist heute die Beobachtung, daß in wäßrigen Lösungen energiereiche Radikale auftreten [Patt (150)]. Diese sind durch ihre äußerst große Reaktionsfähigkeit unter bestimmten Bedingungen in der Lage, mit Enzymen zu reagieren, wobei vor allem Inaktivierungen auftreten [Ord und Stocken (148)]. Wirkt also auf wäßrige Lösungen — und biologische Objekte können wohl ausnahmslos als solche aufgefaßt werden — eine energetische Strahlung ein, so kommt es unter Bildung der angegebenen Spaltprodukte zunächst zur Aktivierung des Wassers bzw. des Lösungsmittels. Die dabei entstehenden reaktionsfähigen Radikale besitzen zwar eine beschränkte Lebensdauer, aber sie sind für die Folgereaktionen, die die eigentliche Strahlenwirkung am gelösten System erst auszumachen scheinen, von ganz erheblicher Bedeutung. Hierbei sind zweifellos die H- und OH-Radikale allein schon wegen ihrer relativ langen Lebensdauer die wichtigsten. Das OH-Radikal stellt außerdem einen wirksamen Elektronenakzeptor dar, dem bei Inaktivierungs- und Zersetzungsprozessen als oxydierend wirkendem Agens ein deutlicher Einfluß zuzuschreiben ist. Auch das H-Radikal ist befähigt, in Oxydations- bzw. Reduktionsprozesse einzugreifen. Welche Rolle den Peroxyden auf die indirekte Strahlenwirkung zukommt, konnte noch nicht restlos geklärt werden, sie scheint aber wohl mehr untergeordnet zu sein [Barron und Seki (10)]. Da nun der weitaus größte Teil der bisher bekannten strahlenchemischen Reaktionen auf primäre Oxydations- bzw. Reduktionsprozesse zurückgeführt werden kann, so liegt es nahe, anzunehmen, daß den Intermediärprodukten, die diese Prozesse am ehesten beeinflussen können, auch die Haupt-

aufgabe beim Ingangbringen und Aufrechterhalten solcher Vorgänge bis zum Abschluß zufällt.

Der Sauerstoff modifiziert die biochemische Wirkung der Bestrahlung dadurch, daß er die Bildung der freien Radikale und Peroxyde fördert. Außerdem wird offenbar die Energieübertragung in wäßrigen Lösungen und, wie man jetzt zu wissen glaubt [Schreier (175)], auch im Eiweißmolekül durch Sauerstoff auf das intensivste beeinflußt. Sauerstoffmangel dagegen hält das Oxydationspotential der Zelle niedrig, so daß empfindliche Enzyme wirksam bleiben.

Der größte Teil dieser Untersuchungen an Enzymen wurde bisher nur *in vitro* durchgeführt. Da die lebende Zelle ganz allgemein zu etwa 75 bis 80 % aus Wasser besteht, lag es nahe, die *in vitro* gewonnenen Untersuchungsergebnisse auch auf das strahleninduzierte Geschehen in der Zelle zu übertragen und damit auch die durch Röntgenstrahlen bedingten Reaktionen der Enzyme für die Vorgänge im bestrahlten Organismus anzunehmen. Es liegen jedoch bisher nur sehr wenige Mitteilungen über die strahlenbedingten Veränderungen der Enzyme und Enzymsysteme *in vivo* vor, wobei Unterschiede, je nach dem verwendeten biologischen Objekt, den Bestrahlungsbedingungen und dem Milieu interieur und exterieur, vorhanden sind, so daß es notwendig erscheint, die von der Radiochemie entwickelten Vorstellungen in größerem Umfang am lebenden Objekt, wenn möglich am Menschen, zu prüfen.

Langendorff (108) erschien es notwendig, das Verhalten der Enzyme im bestrahlten Organismus aufzuteilen in primäre Oxydationsvorgänge und in solche, die sich aus der daraus entwickelnden Stoffwechselstörung ableiten. Unter den primären Oxydationsvorgängen werden die Fälle verstanden, in denen durch Oxydation einer Wirkgruppe eine Inaktivierung erfolgt bzw. ein Aktivator durch die oxydierende Wirkung der Bestrahlung zerstört wird. Als Folge davon können weitere Fermente beeinflußt werden, ohne direkt vom Strahlenschaden betroffen zu sein. Diese sekundären Stoffwechselstörungen führen meistens zu einer Hemmung der Enzymsysteme, mitunter aber auch zu einer Aktivierung.

Holthusen (81 a) hat erstmals 1921 erkannt, daß die Empfindlichkeit von Askariseiern durch Röntgenstrahlen in einer Atmosphäre von Stickstoff nur ein Drittel so groß ist wie in einer normalen Luftatmosphäre. In-vivo- und in-vitro-Versuche der letzten 30 Jahre haben diese Tatsache, daß bei Sauerstoffmangel eine deutliche Verminderung der Strahlenempfindlichkeit nachweisbar ist, für das gesamte Tier- und Pflanzenreich bestätigt [Patt (150)]. Aus den Untersuchungen von Wels (197), Meyer (133), Fricke (49), Risse (166), Dyroff (43 b), Crabtree (29), Hevesy (73 a), Lea (112), Read (161), Gray (60 a, b), Platzmann (155), Mottram (137) u. a. geht hervor, daß Steigerung der Stoff-

wechseltätigkeit und Vermehrung des Sauerstoffgehaltes biologischer Objekte auch die Wirkung der Röntgenstrahlen erhöht, während ein erniedrigter Stoffwechsel sowie eine Verminderung der Sauerstoffspannung die Strahlenwirkung verringert. So wurde auch die Frage nach der Möglichkeit einer Intensivierung der Strahlenreaktion durch Erhöhung der Sauerstoffspannung in den letzten Jahren untersucht [Gray und Mitarb. (61), Hultborn und Forssberg (84), Loiseleur (118), Schubert (177a—c), Dittrich und Stuhlmann (35), Höhne und Mitarb. (79), Grüssner und Wieland (66)]. Bei normalen Geweben fand man, daß mit steigender O_2 -Spannung die Strahlenschädigung von etwa 30 % bei $P_{O_2} = 0$ bis zu einem Sättigungswert von fast 100 % bei $P_{O_2} = 0,21$ at (Luft) ansteigt. Eine weitere Erhöhung des Sauerstoffpartialdruckes bis auf Größen von 15 at ergab bei normalen pflanzlichen und tierischen Geweben keine wesentliche Steigerung der Strahlenschädigung [Read (161)]. Im Tumorgewebe von Tieren wurde dagegen eine weitere Erhöhung des Strahleneffektes von Röntgen- und Gammastrahlen durch Erhöhung des Sauerstoffpartialdruckes auch über 0,21 at hinaus beobachtet, allerdings nur dann, wenn sich die Tumorzellen im Verbands eines Tumors befanden und nicht als isolierte Aszitestumorzellen vorlagen. Gray (60b) erklärt dies durch die verminderte Vaskularisierung von Tumoren, besonders in deren Zentren. Hultborn und Forssberg (84) verwendeten diese Methodik erstmals beim Menschen. Sie bestrahlten Hauttumoren mit einem Sauerstoffpartialdruck von $P_{O_2} = 1$ at (100 % O_2) vergleichsweise gegenüber Bestrahlungen in Luft, wobei die zuerst genannte Methode deutlich günstigere Ergebnisse zeitigte als die Luftbestrahlung.

Churchill-Davidson (27) und Mitarb. verwendeten 1955 unter erheblichem technischem Aufwand erstmals eine spezielle Druckkabine, in der sie mit einem O_2 -Überdruck von $P_{O_2} = 3$ at — 2 atü einzeitig Bronchial- und Mammakarzinome bestrahlten.

Grüssner und Wieland (66) glauben (1956), den Strahleneffekt durch Fraktionierung der Bestrahlung im O_2 -Überdruck weiterhin steigern zu können. Bei einem Druck von $P_{O_2} = 2$ at und 4mal 1000 r Fraktionierung beobachteten sie bei der Röntgenbestrahlung subkutaner Walker-Karzinome von Ratten einen Strahleneffekt, der 3mal so groß war wie der einer gleich großen Einzeitbestrahlung in Luft.

Die deutlichen Parallelen, die sich ergeben aus dem Grad des Anoxieschutzes und der Entstehung von Chromosomenveränderungen, der Hemmung der Zellteilung und des Zellwachstums und schließlich des verhüteten oder verzögerten Absterbens der bestrahlten Organismen, lassen die begründete Vermutung aufkommen, daß die Uniformität darauf beruht, daß dem Sauerstoff ein entscheidender Einfluß auf die Primärreaktion der Bestrahlung zukommt. Zweifellos richtet sich die morphologisch sichtbarste

Strahlenwirkung zuerst gegen die Anteile der Zelle, die die größten kinetischen Energien aufweisen, gegen die Mitosen. Im einzelnen ist aber wenig bekannt über die Veränderungen, die die sogenannten ruhenden Zellen durch Strahleneinwirkung erfahren, insbesondere über die Beeinflussung des Zytoplasmas. Wie eingangs schon erwähnt konnte 1951 nachgewiesen werden, daß die Fermente der Atmung und des Zitronensäurezyklus in den Mitochondrien lokalisiert sind und das glykolytische Ferment im nicht strukturierten Plasma. Mit Hilfe der fraktionierten Zentrifugierung stellten insbesondere Claude (28 a, b) und Graffi (59) fest, daß Mitochondrien und Mikrosomen die fermentreichsten Zellstrukturen überhaupt darstellen. Die Annahme, daß gerade diese Fermentsysteme und somit alle von diesen abhängigen Stoffwechselvorgänge erheblich beeinflußt werden können, ist sehr naheliegend. In dieser Richtung sprechen auch die Untersuchungsergebnisse von Potter und Mitarb. (158) und Thomson und Mitarb. (188), welche die Desorganisation der Funktion der einzelnen Zellbestandteile als Primärschaden ansehen. Scherer und Ringleb (172) konnten 1953 an Mäuseasцитестumorzellen feststellen, daß sich die Mitochondrien nach Röntgenbestrahlung nicht mehr mit Janusgrün supravital färben ließen. Da nach Lazarow und Cooperstein (111) diese Färbung die Anwesenheit von Zytochromoxydase nachweist, so scheint dieses Ferment durch die Röntgenbestrahlung zerstört, zumindest aber erheblich geschädigt worden zu sein. Die Schnelligkeit, mit der diese Veränderung auftritt — es handelt sich dabei nur um wenige Minuten — spricht nach Ansicht der Autoren sogar für eine unmittelbare Strahlenwirkung auf die Mitochondrien.

Fritz Niggli (50) stellte 1956 fest, daß isolierte Mitochondrien von Leberzellen der Ratte selbst auf Röntgendosen von nur 50 r mit einem erheblichen Aktivitätsverlust gewisser Enzyme reagieren. Gemessen wurde dabei der Sauerstoffverbrauch verschiedener Enzyme des Zitronensäurezyklus.

Ein weiterer Defekt im intermediären Stoffwechsel wäre u. a. die festgestellte gestörte oxydative Phosphorylierung durch Entkoppelung von Oxydation und Phosphorylierung, die, wie oben schon erwähnt, die Stoffwechselleistung der Mitochondrien durch strukturelle Veränderung weitgehend vermindern oder gar einstellen kann. So fanden Potter und Bethell (157), daß Rattenmilzmitochondrien weitgehend die Fähigkeit der Phosphorylierung verlieren und anorganischen Phosphor kaum noch verestern. Auch Thymushomogenate zeigten eine deutliche Verminderung in der Fähigkeit zur Phosphorylierung.

In dieser Richtung sprechen auch die Untersuchungen von Hickman und Ashwell (76) über die Verminderung der Glykolyse. Danach fällt die glykolytische Aktivität von Milzhomogenaten bei Mäusen nach 650 r

um 80—90 % ab. Als ursächlichen Faktor für die Hemmung des Glykogenabbaues nehmen sie die Verminderung von Phosphataktzeptoren an.

Die der gestörten oxydativen Phosphorylierung nachfolgenden strukturellen Veränderungen an den Mitochondrien müßten auch deren Funktionen entsprechend einschränken, wie wir das für die Karzinomzelle bereits beschrieben haben. Tatsächlich berichtet eine Reihe von Autoren über eine Verminderung der Gewebeatmung nach Strahleneinwirkung. Dabei wurde mit Hilfe der Warburg-Methode der aerobe und anaerobe Kohlenhydratstoffwechsel der Gewebe untersucht [Gottschalk und Nonnenbruch (58), Adler (2), Löw-Beer und Reiss (121), Kahlstorf (92), Inouye (88 a, b)]. Gottschalk und Nonnenbruch untersuchten den Einfluß von Röntgen- und Radiumstrahlen auf die Gewebeatmung von Froschmuskelzellen und es ergab sich, daß dadurch die Oxydationsprozesse im Gewebe stets herabgesetzt waren. Kahlstorf konnte bei seinen Untersuchungen über den Stoffwechsel des durch 1malige Röntgenbestrahlung geschädigten Leber- und Hodengewebes der weißen Ratte im Warburg-Versuch feststellen, daß dadurch nicht nur eine Verminderung des Sauerstoffverbrauchs im Gewebe erfolgt, sondern gleichzeitig eine Erhöhung der aeroben und anaeroben Glykolyse. Aus den Untersuchungen von Adler, der zunächst Rattenhoden mit 600 r bestrahlte, geht ebenfalls hervor, daß mit dem Absinken der Atmung eine Erhöhung der glykolytischen Fähigkeit des Gewebes eintritt. Nach erfolgter Röntgenbestrahlung vollzieht sich die Stoffwechseländerung des Gewebes wohl in der Reihenfolge, daß zuerst die Atmung reduziert wird, während der Gärungsstoffwechsel kompensatorisch ansteigt, um später wieder abzusinken.

Nach Radiumbestrahlung (2400 mgeh) von Rattenhoden fand Adler bei einigen Tieren jedoch nur ein relatives Ansteigen der Glykolyse bei gleichzeitigem Absinken der Atmung. Zu einer absoluten Erhöhung der Glykolyse schien es dabei wohl deswegen nicht mehr gekommen zu sein, weil das Gewebe, durch eine zu hohe Strahlendosis getroffen, so schnell erheblich geschädigt wurde, daß sich eine ausgleichende Steigerung der Glykolyse nicht wieder entwickeln konnte.

Der Wirkungsmechanismus ionisierender Strahlen auf normales Gewebe scheint also u. a. dadurch gekennzeichnet zu sein, daß durch kleine Dosen eine reversible Zellschädigung im Sinne einer Atmungsverminderung mit nachfolgender kompensatorischer Erhöhung der Glykolyse erfolgt. Höhere Dosen bewirken nur eine relative Steigerung des Gärungsstoffwechsels gegenüber der reduzierten Atmung bzw. die noch verbliebene Gesamtstoffwechselgröße ist mit dem Weiterleben der Zelle nicht mehr vereinbar. Durch Verabfolgung fortgesetzter kleiner Strahlendosen kann schließlich ein Stoffwechseltyp geschaffen werden, der dem des Karzinoms sehr ähnlich ist.

Karzinomgewebe wird durch die Einwirkung ionisierender Strahlen dahingehend beeinflusst, daß der Energiebedarf, der schon bei unbehandelten Tumoren, im Vergleich zu normalem Gewebe, zu einem größeren Anteil durch Gärung gedeckt wird, in noch weit größerem Umfang auf die Glykolyse angewiesen ist (2), bei weiterer Verminderung des Oxydationsstoffwechsels.

So sehen wir, daß die Veränderungen durch ionisierende Strahlen am Zytoplasma keineswegs von untergeordneter Bedeutung sind, ja es liegen heute sogar gut fundierte Hinweise dafür vor, daß die Kernpyknose durch im Zytoplasma entstehende toxische Substanzen ausgelöst wird [Duryee (41)]. Auch die Bestrahlung des Mediums von Mikroorganismen sowie der Flüssigkeit, in der Seeigelleier suspendiert wurden, hat eindeutig gezeigt, daß toxische Substanzen entstehen, die u. a. das Wachstum der Zellen hemmen [Wyss (204), Barron (9a)]. Caspari (25) hat diese toxischen Produkte als Nekrohormone bezeichnet und ihnen die Fernwirkungen der Röntgenstrahlen zugeschrieben.

Wenn man die Strukturänderungen, die nach Einwirkung ionisierender Strahlen an den Zellkernen auftreten, mit den histologischen Bildern von bösartigen Tumoren vergleicht, so läßt sich eine Ähnlichkeit nicht leugnen [Dyroff (43b)]. Auch im Karzinomgewebe finden sich zahlreiche Zellen, deren Kerne Strukturveränderungen gleicher Art aufweisen. Je rascher der Tumor wächst, je maligner er sich also verhält, desto häufiger weisen die Zellkerne Degenerationsformen auf und desto größer ist auch sein Gärungsstoffwechsel.

Weitere Beweise für eine verminderte Gewebeatmung liefern die ausgedehnten Untersuchungen von Barron (9b). Er fand in den verschiedensten Geweben eine Oxydationsverminderung. Schreier (175) konnte eine Herabsetzung der CO_2 -Bildung aus markierter Glukose feststellen. Hevesy und Forssberg (74) machten bei Mäusen nach Verabfolgung von 2000 r die gleichen Erfahrungen. Ein weiterer Beweis für die Verminderung der Gewebsatmung sind die Versuche von Dubois (39) mit Fluorazetat bei Ratten. In verschiedenen Organen ergab sich nach der Bestrahlung eine Verminderung der Zitratabbildung. Morczek und Mücke (135) untersuchten kürzlich (1955) den Sauerstoffverbrauch des biotinbedürftigen Ascomycetes *allescheria boydii* 1699 nach Röntgenbestrahlung in biotinfreien und biotinhaltigen Suspensionsmedien. In beiden Untersuchungsreihen war eine Abnahme des Sauerstoffverbrauches bei Strahlendosen von 100—500 kr festzustellen. Eine Restatmung von 45 % des Kontrollwertes wurde durch Erhöhung der Strahlendosis über 400 kr nicht verändert. Diese Restatmung wird auf die Redoxpotentiale der bei Bestrahlung des Pilzeiweißes entstandenen Reaktionsgruppen zurückgeführt.

Ein äußerst empfindliches System zur Beobachtung und Beurteilung oxydativer Prozesse stellt die Atmungskette im Bereich der Zytochrome und der Zytochromoxydase dar. Barron (9a) untersuchte die Veränderung des Zytochrom c in vitro und fand, daß dieses proportional der eingestrahlten Dosis reversibel durch die OH-Radikale, nicht aber durch die Peroxyde oxydiert wird. Über den Einfluß einer in vivo stattfindenden Strahleneinwirkung auf die Atmungskette, wie die O₂-Aufnahme durch die Zytochromoxydase, den Elektronentransport über die Zytochrome bis zu den Flavinenzymen, ist bisher jedoch kaum etwas bekannt.

Zur Klärung der Frage, ob bei einer Bestrahlung von lebenden Zellen in diesen gleichartige Prozesse ablaufen wie in einer wäßrigen Lösung, bei der die oxydativen Prozesse den Wirkungsmechanismus energetischer Strahlen beherrschen, untersuchten 1954 Horgan und Philpot (83a, b) diese Verhältnisse bei der bestrahlten Maus und konnten tatsächlich eine Vermehrung von Peroxyden nachweisen. Langendorff und Mitarb. (110) gelang es dagegen bei den bisher durchgeführten (1955) Bestrahlungsversuchen nicht, an lebenden Hefen und Bakterien (*E. coli*-Stamm B) im Absorptionsspektrum des Zytochromsystems Veränderungen festzustellen. Erst weitere Untersuchungsergebnisse werden zur Klärung dieser Fragen beitragen können.

Neben den Atmungsfermenten können in dieser Hinsicht weitere Redoxsysteme der Zelle von Wichtigkeit sein. Bei radiochemischen Untersuchungen von Fermenten wiesen Sulphydrylenzyme eine besonders deutlich in Erscheinung tretende Empfindlichkeit auf. Dabei wird die SH-Gruppe in die S—S-Bindung überführt. Die Rückführung in die SH-Form erfolgt leicht durch nachträgliche Zugabe von Reduktionsmitteln. Die Anwendung von Zystein, Glutathion und anderer SH-Verbindungen als Schutzstoffe leitet sich folgerichtig von diesen radiochemischen Untersuchungen ab. Ob diese Schutzstoffe als Ersatz inaktivierter SH-Gruppen dienen oder eine Aktivierung und Reaktivierung von SH-Gruppen bewirken, kann bis heute nur diskutiert werden [Langendorff (108)]. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß diese „Pharmaka“ infolge einer Senkung des O₂-Spiegels, also einer Verminderung des zur Verfügung stehenden Sauerstoffs und durch eine Verschiebung des pH im Gewebe das intrazelluläre Milieu verändern [Lacassagne (103)]. Durch diese Änderungen im Medium der einzelnen Zellen wird das Ausmaß der schädigenden Oxydationen herabgesetzt und die biologische Wirksamkeit der absorbierten Strahlung beeinträchtigt.

Über die Beziehungen des Sauerstoffs zur Strahlensensibilität wurde oben bereits ausführlich berichtet. Für die Ansicht, daß der Einfluß des Sauerstoffs auf einer sehr frühen Stufe der Strahlenreaktion einsetzt, spricht auch der protektive Einfluß der Sulphydrylkörper. Dieser ist nämlich opti-

mal, wenn die entsprechende Substanz unmittelbar vor der Bestrahlung injiziert wird, wobei der Effekt auch in Abhängigkeit von der verabfolgten Dosis steht.

Die Frage der Beeinflussung der Strahlenreaktion über eine verminderte Stoffwechselgröße ist schon verschiedentlich bearbeitet worden [Stapleton und Mitarb. (182), Read (161), Langendorff und Mitarb. (109, 110), Stender und Hornykiewytsch (183), Schubert (177 c) u. a.].

Die Strahlensensibilität eines Organismus wird letztlich bestimmt von dem physiologischen Zustand der Zellen zur Zeit der Strahleneinwirkung und von dem Verlauf der strahlenbedingten sekundären Reaktionen. Zweifellos ist ein Gewebe um so strahlenempfindlicher und die Strahlenenergie kann um so wirksamer umgesetzt werden, je höher die Gesamtstoffwechselgröße des Gewebes liegt. Nach dieser Auffassung ist die besondere Empfindlichkeit schnell wachsender Zellkomplexe selbstverständlich und die geringere Sensibilität erklärbar, die wir bei Geweben mit geringer Stoffwechselleistung vorfinden. Auf Grund dieser Vorstellungen wurde auch die Beeinflussung der Strahlenempfindlichkeit durch Phenothiazinverbindungen untersucht. Tatsächlich gelingt es durch Vorbehandlung mit Megaphen, Atosil u. a., eine deutliche Verminderung der Strahlensensibilität bei Pflanzen und tierischen Geweben hervorzurufen, die unter den Bedingungen des Sauerstoffmangels noch erheblich verstärkt werden kann [Stender (182) u. a.]. Auch Röntgenstrahlen in Verbindung mit Megaphen rufen eine wesentlich stärkere Mitosehemmung hervor, als jede Noxe es für sich allein vermag [Peters und Gärtner (154)]. Dieser Effekt konnte an der tierischen Zelle sowohl *in vitro* als auch *in vivo* beobachtet werden. Die Strahlenschutzwirkung dieser Pharmaka scheint sowohl durch eine Stoffwechselwirkung als auch durch eine Senkung des Gewebesauerstoffs bedingt zu sein, wenn nicht beide Faktoren gemeinsam an diesem Effekt, der eine Verminderung aller fermentativen Zellvorgänge einschließt, beteiligt sind. Durch Blockade des vegetativen Nervensystems an den Synapsen und der Peripherie wird der Sauerstoffverbrauch und damit auch die Körpertemperatur gesenkt [Jaulmes und Mitarb. (89)]. Der Organismus befindet sich also in einer ersten Vorstufe der *Vita minima*. Die Beobachtung, daß die Megaphenwirkung einerseits durch Sauerstoffmangel relativ stark potenziert wird und andererseits bei einer Konzentration von 10 % O₂ in der Atemluft schon deutlich in Erscheinung tritt, also bei einer Sauerstoffspannung, die die Strahlensensibilität sonst noch nicht ändert, spricht dafür, daß die Reduktion des Gewebssauerstoffes für die zunehmende Strahlenresistenz von erheblicher Bedeutung sein kann. Die nur verhältnismäßig geringe Wirkung der erst nach erfolgter Bestrahlung applizierten Phenothiazine weist darauf hin, daß deren Wirkung vor allem von dem Zustand

der Zellen während des Strahleninsultes abhängig ist und daß die Dämpfung von sekundären Reaktionen durch die ganglioplegischen Eigenschaften dieses Stoffes und die Temperatursenkung nur geringe Bedeutung im Rahmen der Behandlung des Strahlensyndroms hat.

Ob es sinnvoll ist, einen aktiven Strahlenschutz überhaupt zu unterstützen, soll hier nicht diskutiert werden; es liegt aber sehr nahe, daß dadurch wenigstens zum Teil der Therapieeffekt aufgehoben wird. Man sollte wohl vielmehr versuchen, die Strahlensensibilität der Tumoren selektiv zu steigern, wobei die Applikation einer lokalen Hyperthermie weiterhin zu diskutieren ist. Allerdings muß dabei nach dem vorher Gesagten der Umstand Berücksichtigung finden, daß in vivo die Überwärmung des Tumors eine Hyperämie auslöst, die auch in den umliegenden gesunden Zellen durch Stoffwechselsteigerung und vermehrte O_2 -Sättigung des Gewebes eine erhöhte Strahlensensibilität zur Folge hat.

Eigene experimentelle Untersuchungen

B. Über den Einfluß ionisierender Strahlen auf die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes

Bei einer Reihe von Patientinnen wurde der Einfluß von Röntgen- bzw. Radiumbestrahlungen auf die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes vor und nach der Bestrahlung sowohl photometrisch als auch manometrisch bestimmt.

I. Das Verhalten der Sauerstoffsättigung des venösen Blutes bei Röntgen-Kastrationsbestrahlungen

In mehreren Fällen wurde der Einfluß von Röntgenstrahlen auf den $S \cdot O_2$ % -Wert untersucht. In diesen Fällen wurde folgende Dosierung angewandt: Beiderseits je 2 Parametrienfelder ($10 \cdot 15$) unter Tiefentherapiebedingungen mit einer Herddosis von 450—550 r/Ovar und einer Oberflächendosis von 250—400 r Feld, an 2 aufeinanderfolgenden Tagen appliziert.

Die Ermittlung der $S \cdot O_2$ % -Werte erfolgte dabei sowohl photometrisch als auch manometrisch. Die Ergebnisse sind in Tab. 7 zusammengefaßt.

C. Diskussion der Ergebnisse

Eine exakte Deutung der strahlenbedingten Reaktionen ist sowohl bei der lokalen als auch bei der totalen Strahlenapplikation recht schwierig; stellen doch hochentwickelte Tiere und besonders der Mensch Individuen dar, die bezüglich Morphologie und Funktion verschieden hoch differenzierte Zellen aufweisen, wobei die Zellen durch das Gefäß- und Nervensystem eng miteinander verbunden sind. Ein begrenzter Insult wird daher

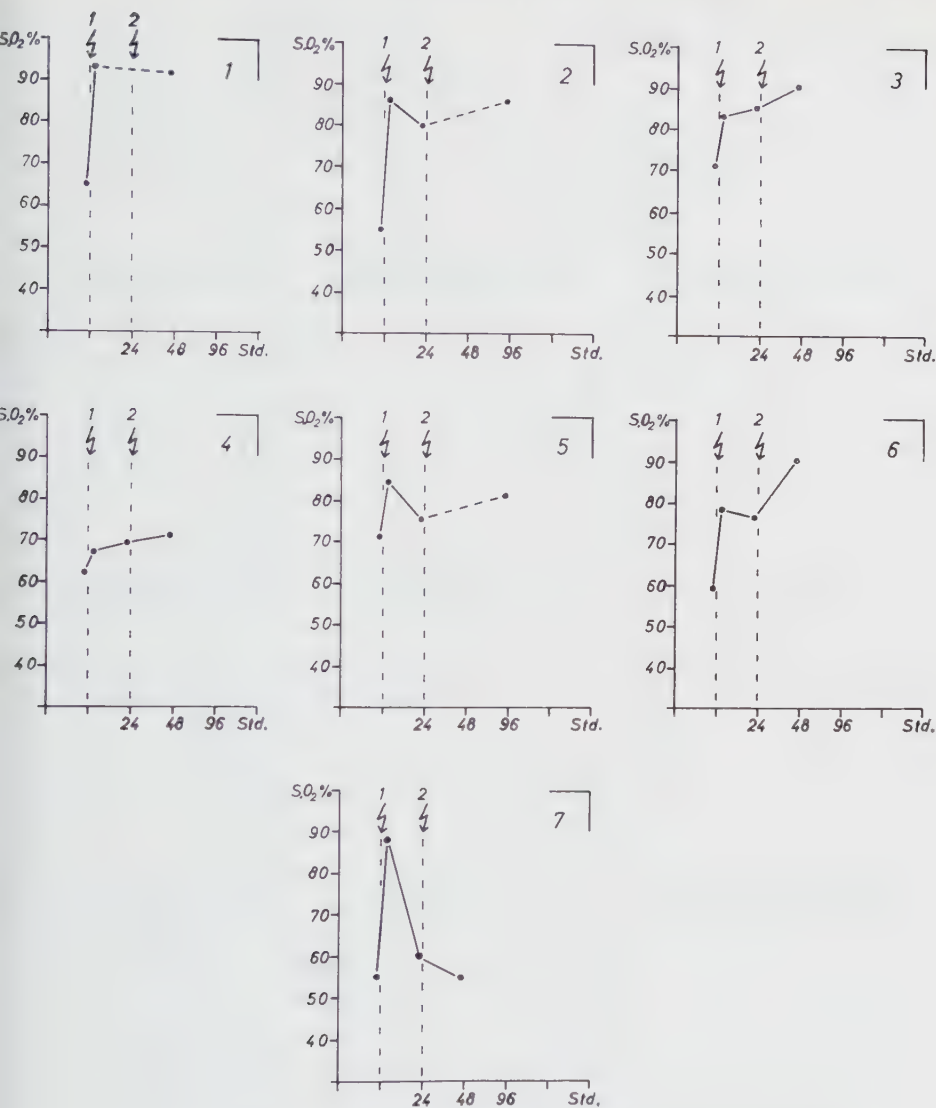


Abb. 17. Das Verhalten der $S \cdot O_2\%$ -Werte vor und nach Verabfolgung der Röntgenstrahlung.
graphisch dargestellt

stets vom Gesamtorganismus beantwortet. Er löst eine ganze Reihe von Allgemeinreaktionen, meist unspezifischer Art, aus.

In diesem Sinne können auch unsere Untersuchungsergebnisse über die Beeinflussung der venösen Sauerstoffsättigung durch ionisierende Strahlen eine Deutung erfahren.

Wie die Abb. 17—19 und Tab. 7—9 zeigen, konnte sowohl nach der Einwirkung von Radium- als auch Röntgenstrahlen in therapeutischen Dosen eine deutliche Erhöhung der prozentualen O_2 -Sättigung im venösen

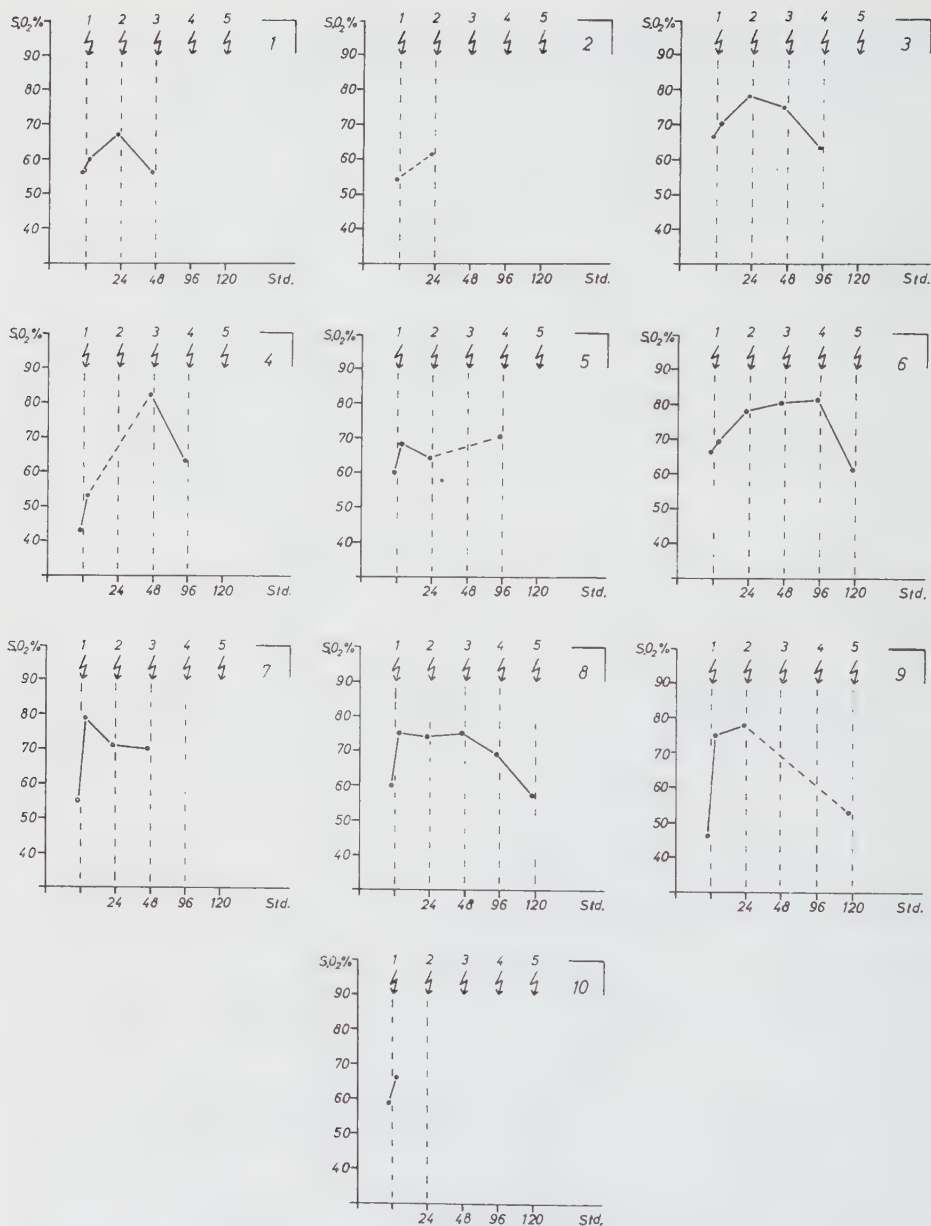


Abb. 18. Das Verhalten der S-O₂%-Werte im Verlaufe einer fraktionierten Röntgen-Bestrahlung graphisch dargestellt

Blut der Patientinnen gefunden werden, unabhängig davon, ob es sich bei den Bestrahlten um Tumorträgerinnen handelte oder nicht.

Diese Erhöhung der S-O₂%-Werte war bereits unmittelbar nach erfolgter Bestrahlung nachweisbar.

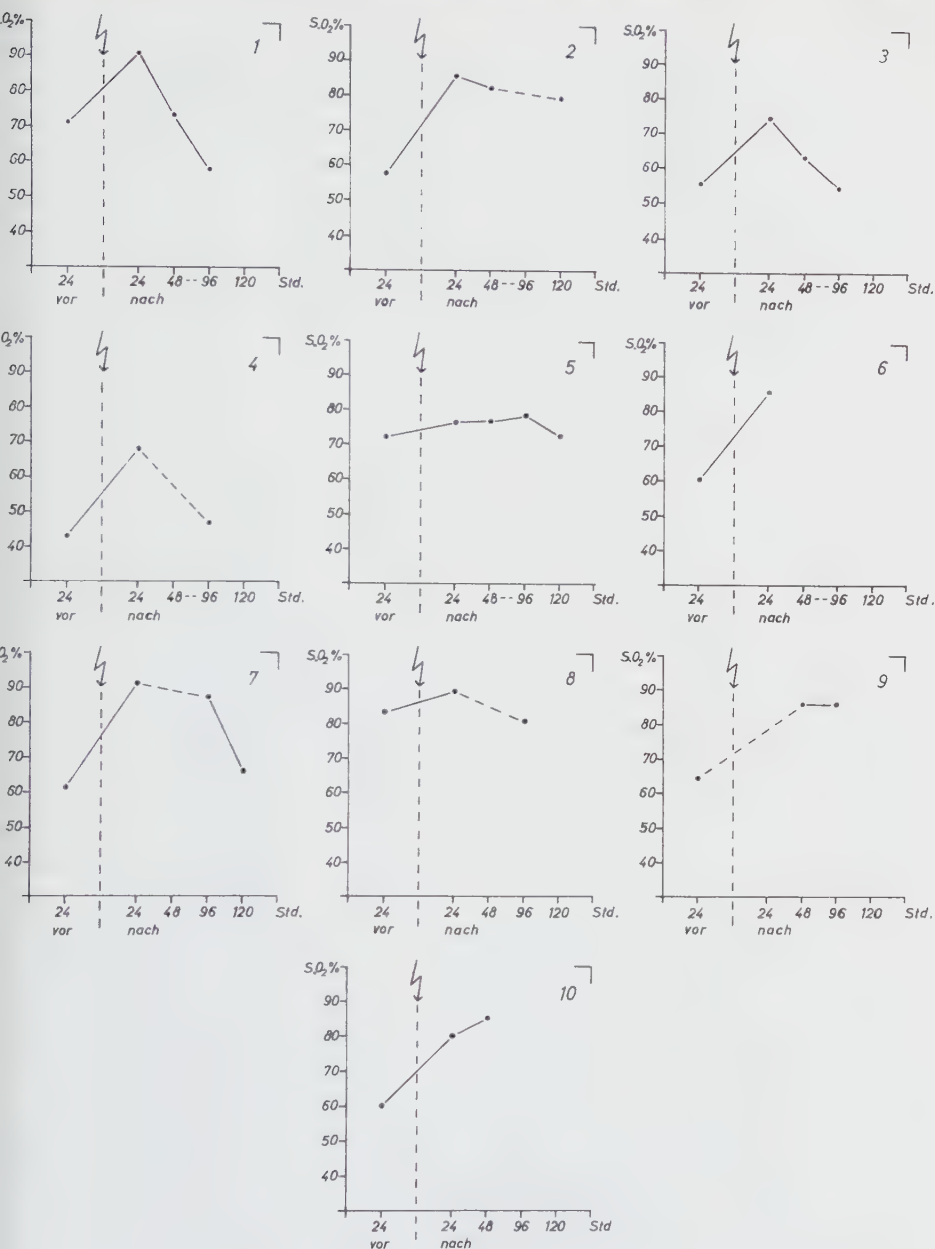


Abb. 19. Das Verhalten der $S \cdot O_2\%$ -Werte vor und nach Verabfolgung einer Ra.-Bestrahlung bei Karzinomträgerinnen graphisch dargestellt

Um diesen Effekt noch deutlicher erscheinen zu lassen, wurden diese Untersuchungen teilweise bei Frauen durchgeführt, deren venöse Sauerstoffsättigung vor der Strahleneinwirkung unter den oben angegebenen Bedingungen relativ gering war.

Tabelle 7

Nr.	A Kr.-Bl. Nr.	B Diagnose	C S. O ₂ „ photometrisch					D S. O ₂ „ manometrisch				
			a vor 1	b nach 1	c 24 h nach 1	d 24 h nach 2	e 48 h nach 2	a vor 1	b nach 1	c 24 h nach 1	d 24 h nach 2	e 48 h nach 2
1	B 55/1791	Metrop. haem. pracklim.	65	93		92		63	93		93	
2	C 55/1881	Metrop. haem. pracklim.	55	86	80		86	50	87	81		88
3	F 55/2024	Metrop. haem. pracklim.	71	83	85	90		71	83	87	91	
4	B 55/2098	Metrop. haem. pracklim.	62	67	69	71		60	64	69	70	
5	B 56/165	Metrop. haem. pracklim.	71	84	75		81	71	89	75		83
6	F 56/116	Metrop. haem. pracklim.	59	78	76	90		58	75	72	92	
7	F 56/287	Metrop. haem. pracklim.	55	88	60	55		54	93	62	49	

Spalte A: Krankenblatt-Nr.

Spalte B: Diagnose

Spalte C: a) Sauerstoffsättigung des venösen Blutes in Prozent (photometrisch) unmittelbar vor der 1. Bestrahlung

b) Sauerstoffsättigung des venösen Blutes in Prozent (photometrisch) unmittelbar nach der 1. Bestrahlung

c) Sauerstoffsättigung des venösen Blutes in Prozent (photometrisch) unmittelbar vor der 2. Bestrahlung

d) Sauerstoffsättigung des venösen Blutes in Prozent (photometrisch) unmittelbar nach der 2. Bestrahlung

e) Sauerstoffsättigung des venösen Blutes in Prozent (photometrisch) entspricht 24 h nach der 1. Bestrahlung

Spalte E: a) wie Spalte C a), jedoch manometrisch bestimmt

b) wie Spalte C b), jedoch manometrisch bestimmt

c) wie Spalte C c), jedoch manometrisch bestimmt

d) wie Spalte C d), jedoch manometrisch bestimmt

e) wie Spalte C e), jedoch manometrisch bestimmt

Tabelle 8. II. Der Einfluß fraktionierter Röntgenbestrahlungen auf die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes. Bei 10 Karzinompatientinnen wurde das Verhalten des S-O₂-Wertes im Verlaufe einer fraktionierten Röntgenbestrahlung untersucht

Nr.	A Kr.-Bl.Nr.	B Diagnose	C Rö.-Bestr.-Dosis	D photometrisch						E manometrisch					
				a vor 1	b nach 1	c 24h nach 1	d 24h nach 2	e 24h nach 3	f 24h nach 4	a vor 1	b nach 1	c 24h nach 1	d 24h nach 2	e 24h nach 3	f 24h nach 4
1	R 55/3261	Mamma-Ca.	Mamma (4mal 14) 200 r Einzeldosis unter Tiefentherapiebedingun- gen (Pendel) + alterierend Axilla (8mal 10) bzw. Supraclav. (10mal 15) je 2 Felder re. + li. (10mal 15) unter Tiefen- therapiebedingung mit Oberflächen-Dosis v. 300 r pro Feld	56	60	67	56			55	60	71	54		
2	R 56/3349	Mamma-Ca.		54		62				50		63		64	
3	R 55/3261	Mamma-Ca.		66	70	78	75	63		66	67	77	74	71	
4	R 55/3293	Mamma-Ca.		43	53	64	82	63		40	51		84		
5	R 56/3307	Mamma-Ca.		60	78			70		60	70	66		74	
6	R 56/3318	Mamma-Ca.		66	69	78	80	81	61	66	78	78	83	81	62
7	R 56/3341	Mamma-Ca.		55	79	71	70			51	77	71	70		
8	R 56/3353	CCI p. op.		60	75	74	75	69	57	59	80	73	73	72	51
9	R 56/3315	CCI p. op.		46	75	78		53		42	74	78			50
10	R 55/1965	CCI p. op.		59	66					60	65				

Tabelle 9. Das Verhalten der Sauerstoffsättigung des venösen Blutes bei Radiumbestrahlungen. In 10 Fällen wurde der Einfluß von Radiumstrahlen verschiedener Dosis auf die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes vor und nach der Radiumeinlage untersucht

Nr.	A Krb.-Nr.	B Diagnose	C Dosis	Photometrisch D			Manometrisch E		
				vor Ra.	24 h	nach Ra. 48 h 96 h 120 h	vor Ra.	24 h	48 h 96 h 120 h
1	R 56/3399	C C III	1920 mgel	83	89	—	84	92	—
2	R 56/3324	C C III	2160 mgel	55	74	80	55	73	78
3	R 56/3356	C C II	2400 mgel	60	80	—	59	79	54
4	R 56/3326	C C IV	2640 mgel	43	68	47	40	68	85
5	R 56/3369	C C III	2640 mgel	60	85	—	59	84	46
6	R 56/3371	C C III	3600 mgel	72	76	78	71	76	—
7	R 56/3395	C C II	3600 mgel	64	69	85	66	71	72
8	R 56/3313	C C II	3600 mgel	57	85	82	56	89	84
9	R 56/3333	C C IV	3800 mgel	71	91	73	74	91	81
10	R 56/3378	C C III	3840 mgel	61	91	87	62	93	75
									70

Spalte A: Krankenblatt-Nr.

B: Diagnose.

C: Radium mg./ElementarStunden.

D: Sauerstoffsättigung des venösen Blutes in % (photometrisch bestimmt), vor und nach Radiumeinlage.

E: Sauerstoffsättigung des venösen Blutes in % (manometrisch bestimmt), vor und nach Radiumeinlage.

Im Verlaufe der ersten Tage nach der Erstbestrahlung fiel die erhöhte venöse Sauerstoffsättigung wieder zu den Ausgangswerten ab, was besonders nach 1maliger Bestrahlung (Radium) deutlich in Erscheinung trat (Abb. 19).

Erfolgten weitere Strahlenapplikationen (Rö.), so fielen im allgemeinen die venösen Sauerstoffwerte im Verlaufe der nächsten Tage uneinheitlich ab.

Um feststellen zu können, ob nach Einwirkung ionisierender Strahlen eine echte Erhöhung der venösen Sauerstoffsättigung vorlag oder ob es sich dabei um radiochemische Veränderungen des Hämoglobinmoleküls (und dadurch eventuell Beeinflussung der Extinktionswerte) handelte, wurden neben den photometrischen Bestimmungen auch manometrische Paralleluntersuchungen durchgeführt. Mit der vollkommenen Übereinstimmung der photometrisch und manometrisch ermittelten Werte konnte bewiesen werden, daß die Einwirkung ionisierender Strahlen eine tatsächliche Erhöhung der Sauerstoffsättigung des venösen Blutes zur Folge hat.

Diese Befunde lassen unter Hinweis auf die eingangs angestellten Erörterungen über die Wirkung ionisierender Strahlen auf den Oxydations- und Gärungsstoffwechsel der Zellen am ehesten dann eine Deutung zu, wenn angenommen wird, daß der Oxydationshemmung durch Strahleneinwirkung eine Beeinflussung der Atmungsfermente zugrunde liegt. Die Inaktivierung der Fermente, insbesondere der Atmungsfermente, steht nach Ansicht maßgeblicher Autoren [R a j e w s k y (160) u. a.] auch im Tierversuch beim akuten Tod nach Ganzkörperbestrahlung im Vordergrund.

Folgen der zunächst reversiblen Inaktivierung der Fermente immer erneut induzierte Strahlenapplikationen, so wäre es denkbar, daß diese Hemmung schließlich in einen irreversiblen Zustand übergehen kann und somit die Voraussetzung für die Kanzerisierung des laufend bestrahlten Gewebes geschaffen wird.

Wir konnten weiterhin den Eindruck gewinnen, daß die Intensität des nach der Strahleneinwirkung in Erscheinung tretenden Strahlensyndroms in Abhängigkeit von der Stärke des beobachteten Effektes stand: Je höher die O₂-Sättigung im venösen Blut als Bestrahlungsfolge anstieg, desto ausgeprägter zeigten sich die bei den bestrahlten Patientinnen auftretenden Beschwerden.

Diese Beobachtung ist jedoch bei der Subjektivität, die den Angaben über die geklagten Beschwerden anhaftet, zurückhaltend zu beurteilen. Soviel darf jedoch als feststehend angesehen werden, daß fermentative Störungen an der Ausbildung des Strahlensyndroms beteiligt sind.

III. Teil

Die Beeinflussung der Sauerstoffsättigung des venösen Blutes durch die Schwangerschaft

A. Die Krebszelle hat nicht nur in ihrer morphologischen Undifferenziertheit und ihrer überstürzten Teilungsfähigkeit, sondern auch in ihrem Energiestoffwechsel einen Rückfall in ein früheres Entwicklungsstadium der belebten Natur erlitten, jedoch mit dem Unterschied, daß bei Malignomen aus Geordnetem Planloses geschaffen wird, beim embryonalen Gewebe dagegen aus Ungeordnetem Geordnetes.

Mit zunehmender Gewißheit muß jedoch festgestellt werden, daß auch in der embryonalen und fetalen Entwicklung häufiger Störungen entstehen können, als bisher angenommen wurde [H ö r m a n n (83 c) u. a.]. Störungen nicht nur auf Grund genetischer Ursachen, sondern insbesondere als Folge exogen auf die Frucht einwirkender Faktoren. Solche Störungen können zum Absterben der Frucht führen oder als Entwicklungsverzögerungen und Mißbildungen in Erscheinung treten. Wir möchten weiterhin annehmen, daß eine Entartung des Eies im Sinne einer Blasenmole oder eines

Chorionepithelioms durch eine exogene Beeinflussung des inneren Stoffwechsellmilieus dieser Zellen zumindest diskutabel ist.

So erscheinen die kürzlich (1955) veröffentlichten Untersuchungsergebnisse von Wre^{te} (203) gar nicht so sehr erstaunlich, die feststellen, daß es sich bei 50 % der Spontanaborte um mißgebildete Früchte handelt, daß bei 10–20 % aller Totgeburten Mißbildungen die Todesursache darstellen und daß 15 % der Todesfälle im 1. Lebensjahr direkt oder indirekt auf Mißbildungen beruhen. Dabei wird besonders darauf hingewiesen, daß die Mißbildungen durchaus nicht in allen Fällen äußerlich erkennbar zu sein brauchen.

Das Vorkommen genetischer bzw. mutativer Mißbildungen beim Menschen ist einwandfrei erwiesen und durch zahlreiche Beobachtungen immer wieder bestätigt worden. Auch das nur 1malige Auftreten einer Mißbildung in einer Familie spricht nicht gegen eine mutative Entstehung, da 90 % der gen- oder durch Mutation bedingten Anomalien rezessiv sind. Bei seltenem Vorkommen des rezessiven Gens innerhalb einer Population können sogar Jahrhunderte vergehen, bis eine genotypisch rezessiv vererbare Anlage zu einer Mißbildung durch Homozygotie als Merkmal manifest wird. Solche Ereignisse sind jedoch als Seltenheit zu betrachten.

Die genetisch bzw. mutativ bedingten Mißbildungen beim Menschen manifestieren sich größtenteils in Spaltbildungen der Lippen, des Kiefers und Gaumens, in Klumpfüßen, Polydaktylien und Hypospadien.

Nach Gre^{be} und Windor^{fer} (62) dürfen wir aber im allgemeinen nur dann eine menschliche Mißbildung als erbbedingt ansehen, wenn der Erbbeweis durch den positiven Sippenbefund unmittelbar geführt werden kann. Bei negativem Sippenbefund ist neben der Annahme eines kausalen Zusammenhanges durch eine Mutation stets an eine Phänokopie zu denken, wobei allerdings nicht unerwähnt bleiben soll, daß auch über exogene Noxen, z. B. Sauerstoffmangel, eine Genwirkung möglich ist [Gre^{be} (63)].

Auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen und klinischer Beobachtungen erhebt sich jedenfalls heute die Frage, ob beim Menschen neben erbbedingten Mißbildungen nicht auch solche durch exogene Einflüsse entstehen können und ob diesen auf Grund ihres häufigeren Vorkommens nicht sogar die größere Bedeutung zukommt.

Schon Stock^{ard} (184 a) sowie Be^{cher} (10 a) wiesen darauf hin, daß durch Sauerstoffmangel Mißbildungen entstehen können. Ihre Aussagen erhielten neue Bestätigung durch die eingehenden tierexperimentellen Untersuchungen vor allem durch Bü^{chner} und seine Mitarbeiter Mau^{rath}, Re^{hn} und Rü^{bsaamen} (19, 20), Ing^{alls} (85) und andere (139, 141, 171).

Durch diese Experimente war es möglich, phasenspezifisch alle wichtigen Mißbildungen des Menschen durch Sauerstoffmangel an Hühnchen, Maus,

Ratte und Kaninchen nachzuahmen. So konnten z. B. Büchner und Mitarb. (19, 20) beim Hühnchen durch Sauerstoffmangel von 3—5 Stunden am 1. Tag der Bebrütung die Anenzephalie, Spina bifida, Zyklopie und Herzektopie, am 2.—4. Bebrütungstag eine Verkürzung oder Aplasie der Extremitäten, am 4.—6. Bebrütungstag bei äußerlich normalen Hühnchen Defekte des Vorhofseptums sowie des Ventrikelseptums des Herzens erzeugen. Dabei hat sich ergeben, daß der Sauerstoffmangel nicht dadurch wirksam wird, daß er schon vorhandene Strukturen zerstört, sondern daß er phasenspezifisch die weitere Entwicklung mehr oder weniger deutlich unterbricht. Ein Sauerstoffmangel von nur wenigen Stunden genügt also, um die oxydativen Prozesse der Zellen stark zu hemmen.

Eine Hemmung der Oxydation kann aber nicht nur durch einen exogenen Sauerstoffmangel herbeigeführt werden, sondern auch durch Beeinflussung der intermediären oxydativen Vorgänge.

An Tritonkeimen gelang es Tiedemann (189), die oben beschriebenen Mißbildungen auch durch kurzfristiges Einwirken von Blausäure auf die Keime zu erzeugen. Durch diese Säure erfolgte eine Blockierung der Zytchromoxydase. Noch weitere Fermentsysteme der Mitochondrien wurden dadurch alteriert. So konnte auch eine Unterbrechung der ATP-Bildung und anderer Phosphorylierungsprozesse festgestellt werden (189). Diese Phosphorylierungen sind aber für die hochmolekularen Synthesen und damit für die Einleitung der Strukturdifferenzierungen unentbehrlich.

Als Hemmung der oxydativen Vorgänge wird heute auch die Wirkung des Glukosemangels nach Insulingaben angesehen [Höpker (82) u. a.]. Durch Einträufeln kleinster Insulinmengen in den Dottersack konnte eine Reihe von Autoren (40, 106 a, b, 136, 206) an Hühnerembryonen schwere Mißbildungen erzeugen. Auch durch Injektionen von Insulin beim Kaninchenmuttertier gelang es 1955 Chomette (26) und 1956 Büchner und Mitarb. (21), mit und ohne nachfolgenden Insulinschock Mißbildungen an den Embryonen hervorzurufen.

Es besteht wohl heute kein Zweifel mehr darüber, daß auch beim Menschen durch Einwirkung exogener Noxen Mißbildungen zur Ausbildung kommen können [Ingalls (85, 87), Grebe und Windorfer (62) u. a.]. Hierzu sind vergleichende Nachkriegsuntersuchungen über Frequenz und Spezifität der Mißbildungen von erheblicher Bedeutung [Büchner (22 b)].

Im deutschen Sprachraum wird immer wieder auf die signifikante deutliche Zunahme der Mißbildungen in den Kriegs- und besonders in den ersten Nachkriegsjahren hingewiesen. In der Tab. 10 haben wir die diesbezüglichen Ergebnisse deutscher Kliniken zusammengefaßt und die eigenen Ergebnisse (Thomas und Schmidt) hinzugefügt. Daraus geht klar hervor, daß die Mißbildungshäufigkeit in der Kriegs- und Nachkriegs-

Tabelle 10. Häufigkeitsverteilung kindlicher Mißbildungen an deutschen Kliniken

Autor	Ort	Jahr	Anzahl der Geburten	Anzahl der Mißbildungen in ‰	Höchstwert der Mißbildungs- häufigkeit	
					Jahr	in ‰
Nowak 1950 (145)	Chemnitz	1934—1935	5 346	3,4		
		1937—1938	5 346	2,6		
		1945—1949	5 346	24,0	1949	34,4
Aresin u. Sommer 1950 (5)	Leipzig	1936—1942	28 513	8,3		
		1943—1948	14 934	9,7	1943	12,7
Klebanow u. Hegnauer 1951 (95)	München	1917—1941	56 082	9,9		
		1942—1947	10 535	15,2	1942	21,0
		1925—1939	151 224	4,2		
Eichmann u. Gesenius 1952 (45)	Berliner Krankenhäuser	1940—1945	139 418	5,5		
		1946—1950	104 076	10,6	1949	12,4
Hohlbein 1952 (78)	Dresden	1922—1942	28 858	6,0		
		1943—1950	11 224	12,7	1948	18,3
Kühnelt u. Rotter-Pool 1955 (102)	Berlin (Charité)	1934—1944	29 315	8,7		
		1945—1954	14 972	15,8	1948	23,8
Eigene Untersuchungen (Thomas u. Schmoldt 1956)	Erlangen	1925—1939	6 863	9,9		
		1940—1944	2 913	14,7		
		1945—1949	4 247	18,5	1948	34,3
		1950—1954	4 537	15,8		

zeit gegenüber den Vorkriegsjahren in Deutschland nahezu um das Doppelte angestiegen ist. Auch Fleg enheimer (47) konnte am Sektionsmaterial der Wiener Universitätskliniken feststellen, daß der Prozentsatz der Mißbildungen unter den Kindersektionen von 7,04 % im Zeitabschnitt 1925—1935 auf 15,53 % im Zeitabschnitt 1945—1955 angestiegen ist, also um mehr als das Doppelte, wobei auch bei Berücksichtigung des mittleren Faktors die Differenz der Zunahme signifikant ist. Der Prozentsatz der Kindersektionen unter den Gesamtsektionen des Instituts war in den beiden angegebenen Zeiträumen mit 16,33 % bzw. 17,03 % annähernd gleich.

Sehr wichtig ist dabei auch die Feststellung, daß bei analogen Untersuchungen in den Ländern, die nicht unmittelbar den Schrecken des letzten Krieges ausgesetzt waren, keine Zunahme der Mißbildungsfrequenz in den genannten Zeiträumen gefunden werden konnte [Lancaster, Australien (105), Potter, Amerika (156)]. Im Gegenteil, es war in diesen Ländern während der entsprechenden Zeit eher eine Senkung der Mißbildungsquote zu beobachten.

Die deutschen Autoren konnten weiterhin übereinstimmend feststellen, daß die Zunahme der kindlichen Anomalien weitgehend zu Lasten der neuroektodermalen Mißbildungen gehen, wie Anenzephalus, Spina bifida, Hydrozephalus, Meningozele u. a., während die Mißbildungen, die eher als genetisch bzw. mutativ bedingt aufgefaßt werden, wie Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Klumpfußbildungen, Polydaktylien und Hypospadien, kaum eine Zunahme erfahren haben.

Während an unserer Klinik in den Jahren 1925—1944 unter 9776 Geburten die prozentuale Beteiligung der neuroektodermalen Mißbildungen 12,07 % betrug, bezogen auf die in diesem Zeitraum beobachteten Gesamtmißbildungen, machten in den Jahren 1945—1954 unter 7382 Geburten die neuroektodermalen Anomalien genau das Dreifache, nämlich 36,07 %, aus.

Daß gerade neurale Elemente in so starkem Maße von den Mißbildungen betroffen werden, ist tierexperimentell wie folgt zu erklären. Am Hühnchenkeim zeigt sich, daß sein Stoffwechsel in der Gastrula und Neurula durch ein doppeltes Intensitätsgefälle gekennzeichnet ist [Dus piva (42)]. Die Oxydationen und Synthesen haben ein Maximum im Kopfpol und von hier aus ein Gefälle zum Schwanzpol, also ein Maximum in der Neuralanlage und ein Minimum im Bauchhautektoderm. Spätere Stoffwechselschritte sind in ihren Einzelheiten noch nicht bekannt [Büchner (22 a, b)]. In Analogie zu den vorliegenden Befunden in der Gastrula und Neurula kann aber vermutet werden, daß jeweils die Keimbezirke, in denen sich wichtige morphogenetische Differenzierungen vorbereiten, durch einen besonders intensiven oxydativen Stoffwechsel gekennzeichnet

sind. Ist dieser Atmungsstoffwechsel durch genbedingte, eher aber durch äußere Noxen gestört, so kann dies der Anlaß zur Ausbildung von Anomalien in den neuralen Anteilen des Keimes sein.

Unter welchen Voraussetzungen besteht nun beim menschlichen Ei die Möglichkeit einer durch exogene Noxen hervorgerufenen Störung des normalen Stoffwechselablaufes? Die in der Tab. 10 genannten Autoren weisen alle darauf hin, daß durch die schweren psychischen Traumen der Kriegs- und Nachkriegsverhältnisse, wie auch durch den Aufenthalt in Gefängnissen und Konzentrationslagern, bei den Müttern mißgebildeter Kinder vielfach Menstruationsstörungen im Sinne von Hypo-, Oligo- und Amenorrhöen bestanden. Diese sind als Folge schwerer hormonaler Ovarialinsuffizienzen zu deuten mit Störungen im qualitativen und quantitativen Aufbau der Uterusschleimhaut und Hemmung ihrer zyklischen Reifung. So ist es leicht vorstellbar, daß dabei im Falle einer Befruchtung bei der Einnistung des Eies in dieses ungenügend vorbereitete Eibett die Sauerstoff- und Glukoseversorgung des Embryos vorübergehend erheblich gestört sein kann. Im gleichen Sinne werden ursächlich die Beobachtungen über die Zunahme der Mißbildungen mit den Lebensjahren der Frau und ihre Zuordnung zur Kinderzahl gedeutet [Büchi (18), Hegnauer (71), Ingalls (86 a, b)].

Vorausgegangene, zu forciert durchgeführte Abrasionen können ebenfalls für eine unzulängliche Uterusschleimhaut und somit für ein ungenügendes Eibett verantwortlich sein. Es ist immer wieder eindrucksvoll und auffällig, kindliche Mißbildungen wie die in Abb. 20 a, b gezeigten von völlig gesunden, jungen Eltern zu Gesicht zu bekommen, bei denen auch in der Aszendenz anamnestisch keinerlei Anomalien nachweisbar sind und Zoonoseinfektionen ausgeschlossen werden können.

Es handelt sich in diesem Fall (52 177) um eine Enzephalozystomeningozele eines Neugeborenen von imposanten Ausmaßen. Die Konzeption erfolgte hierbei bereits 7 Wochen nach einer wegen Abortus incompletus einer Gravidität mens II–IV durchgeführten Ausräumung mit Abrasion des Uteruskavums.

Nach den Untersuchungen von Stieve (184) besteht wohl auch die Möglichkeit, daß durch psychische Insulte Spasmen der Uterusgefäße ausgelöst werden mit Tonisierungen des Uterus, die bei Graviden zu vorübergehenden Störungen der Sauerstoffversorgung im Eibett führen können.

Windorfer (201) hält einen Zusammenhang zwischen der Anwendung antikonzeptioneller Mittel sowie Abortiva und der Genese menschlicher Mißbildungen für sehr wahrscheinlich. Er erklärt damit auch die Zunahme der Mißbildungen in Kriegs- und Notzeiten, also dann, wenn infolge großer materieller und psychischer Not der Wunsch besteht, die Kinderzahl niedrig zu halten.

Blutungen in der Frühschwangerschaft, die bei der Frucht mit einem Sauerstoffdefizit einhergehen können, werden ebenfalls als äußere Ursache für das Entstehen von Mißbildungen diskutiert [Windorfer (201), Rübsaamen und Leder (169)], und uns scheint, daß auch nach ausgedehnten Operationen am Uterus innerhalb der ersten 3—4 Monate einer



Abb. 20 a

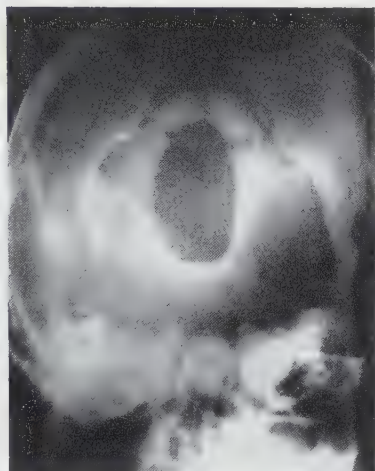


Abb. 20 b

Abb. 20 a. Rucksackartig ausgebildete Enzephalozystomeningozele eines Neugeborenen mit Defektbildung am Os occipitale (vgl. Abb. 20 b)

Abb. 20 b. Ovaläre Defektbildung am Os occipitale

bestehenden Gravidität, wie dies bei konservativen Myomoperationen der Fall sein kann, die kindliche Mißbildungsfrequenz im Vergleich zu ungestörten Schwangerschaftsverläufen höher liegt.

Über ursächliche Beziehungen zwischen kindlichen Mißbildungen sowie Entwicklungsverzögerungen und der Aplasie einer Nabelschnurarterie haben wir kürzlich berichtet [Thomas und Schweigert (187)]. Als Folge der dabei auftretenden veränderten Bedingungen in Gas- und Ernährungsstoffwechsel des Plazentarkreislaufes sahen wir an der Plazenta eines solchen lebenden Kindes ausgedehnte Infarktbildungen. Die Annahme liegt nahe, daß gleichartige veränderte Stoffwechselbedingungen anderer Genese, die über längere Zeit im Plazentarkreislauf vorherrschen, ebenfalls regressive Erscheinungsformen der Plazenta zur Folge haben können.

Des weiteren wird heute die relativ hohe Mißbildungsquote der Früchte von Tubargraviditäten [v. Winckel (200), Mall (126)] mit dem unphysiologischen Eibett und der dadurch bedingten Beeinträchtigung der Sauerstoff- und Nährstoffversorgung in Zusammenhang gebracht [Büchner (33 a), Rübsaamen (168)].

Zweifellos stehen auch herz- und kopflose Mißgeburten bei Mehrlingschwangerschaften ursächlich mit hypoxischen Zuständen in engem Zusammenhang. Dies dürfte besonders für die Früchte zutreffen, die durch Umkehr des Kreislaufes ungenügend mit Sauerstoff versorgt werden, wobei Arterie mit Arterie und Vene mit Vene des anderen Zwillings in Kommunikation stehen [Dyroff (43 c) u. a.].

Ob die gehäuften Mißbildungen beim Morbus haemolyticus vorwiegend auf einem akuten, schweren Sauerstoffmangel durch die beim Feten einsetzende Hämolyse beruhen [Büchner (22 b)], durch eine Änderung der Plasmaproteine bedingt sind [Martius (128)] oder vielmehr durch destruiierende Prozesse infolge Antigen-Antikörper-Reaktionen an Gewebezellen hervorgerufen werden [Vaughan (193 a), Brenner (17 c), Mosler (136 a) u. a.], konnte bislang noch nicht definitiv entschieden werden. Letztlich kommt wohl dem durch O₂-Mangel bedingten veränderten Gasstoffwechsel im Plazentarkreislauf eine ausschlaggebende Bedeutung zu. Die Untersuchungsergebnisse von Kölbl (98) lassen jedoch Antigen-Antikörper-Reaktionen an fetalen Mesenchymzellen diskutabel erscheinen.

Auch über menschliche Mißbildungen bei O₂-Mangelzuständen durch andere Ursachen ausgelöst, wie bei Kohlenoxydvergiftung [Hallervorden (69 a, b)], Fallotscher Tetralogie [Ölin und Turner (147)], dekompensiertem Herzvitium [Jørgensen (90)], schwersten asthmatischen Krisen [Schmidt (173)] u. a., ist berichtet worden.

Inzwischen wurde bekannt, daß nicht nur die Röteln [Gregg (65)], sondern nahezu alle Viruserkrankheiten [Töndury (190)] die Frucht schädigen können. Pathogenetisch handelt es sich dabei entsprechend den experimentellen Untersuchungen von Büchner (22 a) um Folgezustände eines Sauerstoffmangels, da die Viren, die eine besondere Affinität zum embryonalen Gewebe besitzen, in den Ribonukleinsäurestoffwechsel eingreifen, dem sie den Sauerstoff entziehen.

Die oben erwähnten tierexperimentellen Untersuchungen über die Hemmung der Oxydation durch Insulin machen wenigstens zum Teil die häufig betonte Zunahme von Mißbildungen bei Kindern diabetischer Mütter als Folge einer Überdosierung von Insulin verständlich [Mayer (132), Katsch (93)]. Die kindliche Mißbildungsquote diabetischer Mütter liegt nach Werthemann (198, 199) zwischen 3 und 12 %.

Das Prinzip des exogenen Sauerstoffmangels und der Oxydationshem-

mung im embryonalen Gewebe scheint uns aber auch im Hinblick auf den glykolytischen Stoffwechsel von erheblicher Bedeutung zu sein.

Negelein (142) konnte feststellen, daß ein Rattenembryo in frühen Entwicklungsstadien bei einem Trockengewicht von 0,5 mg pro Stunde 13 % seines Gewichtes an Milchsäure bildet und dessen Eihäute sogar bis zu 19,6 %, ein Wert, der den Milchsäuregehalt beim Flexnerschen und Jensenschen Rattensarkom von 16 % des Gewichtes sogar noch deutlich übertrifft.

Auch beim menschlichen Organismus konnte an Frühgeborenen mit 18,7 mg % ein Blutmilchsäurewert gefunden werden, der um 83 % höher liegt als der des Erwachsenen [György (67 a—c)].

Bei Untersuchungen über die anaerobe Glykolyse zeigte sich, daß die Höchstwerte der Rattenembryoglykolyse ungefähr den Mittelwerten der Glykolyse der Rattentumoren entsprachen. Der Höchstwert des Rattenchorions betrug $Q = \frac{N^2}{M} = 48,9$ entsprechend der oben angegebenen Milchsäurebildung von etwa 19,6 % seines Gewichtes. Das Amnion wies eine fast gleichhohe Glykolyse auf. Mit zunehmender Entwicklung des Eies fielen sowohl bei der Frucht als auch bei den Eihäuten die Glykolysewerte allmählich ab.

Die Höhe der aeroben Glykolyse bei Embryonen konnte vom Untersuchen nicht ganz geklärt werden, sie schien aber wohl nur gering zu sein.

Die Natur begünstigt die Entwicklung des embryonalen Gewebes also dadurch, daß es, zumindest in den frühesten Entwicklungsstufen, weitgehend unabhängig von der Atmung leben kann, bis ein ausreichender Anschluß des chorialen Gewebes an den mütterlichen Kreislauf hergestellt ist.

Über das Wesen stark glykolysierender embryonaler Zellen ist wenig bekannt. Auffällig erscheinen jedenfalls die außerordentlich hohen Glykolysewerte des chorialen Gewebes, die die Werte des malignen Gewebes noch übertreffen. Zwischen dem infiltrativ wachsenden malignen Tumor und dem invasiven Wachstum der ausschwärmenden chorialen Zellen bestehen auch im histologischen Bild Ähnlichkeiten, und die Vorstellung drängt sich auf, daß nicht nur Störungen der Oxydation, sondern auch Störungen der Glykolyse zu Abartungen führen können, sowohl an den Hüllen des Eies als auch an der Frucht selbst. Das Ei degeneriert dabei zur Molenbildung oder zum Chorionepitheliom, die Frucht wird gar nicht angelegt, oder es bestehen bei ihrem Vorhandensein die Möglichkeiten des Absterbens, der Entartung bzw. der Ausbildung von Anomalien.

Die Reaktionsweise des glykolytischen Stoffwechsels auf äußere Noxen kann unseres Erachtens beim Neugeborenen bzw. Säugling heute recht überzeugend nachgewiesen werden. Hierfür wurde, wenn auch ungewollt,

in den letzten Jahren beim Menschen, besonders in Amerika, ein Massensexperiment durchgeführt.

Terry (186) beobachtete bereits 1943 bei Säuglingen, insbesondere bei unreif geborenen Kindern, eigenartige Veränderungen an der Retina, die aber erst 1949 von Owens und Owens (149) sowie von Gilger (54) eingehender beschrieben wurden. Dieses Krankheitsbild, das von den Autoren „retrolentale Fibroplasie“ benannt wurde, verläuft in verschiedenen Stadien. Die ersten Veränderungen treten in der 2.—10. Lebenswoche auf. Es fällt zunächst eine Verengung der retinalen Arterien auf sowie eine stärkere Füllung und Schlängelung der Netzhautvenen. Schreitet die Erkrankung weiter fort, so sind Netzhautödeme mit Blutungsherden sowie lokale bis totale Netzhautablösungen zu erkennen. Im weiteren Verlauf beginnt eine Fibroblastenwucherung mit einer primitiven, undifferenzierten Vaskularisation, und schließlich kommt es zur Ausbildung von Membranen.

Nach neuester Statistik sind in den USA in den Jahren 1942—1954 5000 Kinder an den Folgen einer retrolentalen Fibroplasie erblindet (162). Somit ist diese Erkrankung in Amerika zur häufigsten Ursache der Erblindung im Kindesalter geworden.

Über die Genese dieser Erkrankung war man sich längere Zeit im unklaren. Es fiel aber auf, daß fast ausschließlich Frühgeburten davon befallen wurden, und zwar meistens nur solche, die post partum eine hochkonzentrierte (50—80 %) und prolongierte Sauerstoffzufuhr in Inkubatoren erhalten hatten. Campbell (23) konnte 1951 in einer klinischen Studie den Nachweis erbringen, daß bei relativ geringer Sauerstoffzufuhr nur wenige Kinder von dieser Erkrankung betroffen wurden, die dann auch nur in einer leichten Form auftrat, während Kinder, die größeren Mengen konzentrierten Sauerstoffs ausgesetzt waren, schwerste Veränderungen an Retina und Glaskörper aufwiesen.

So ist heute die hochdosierte, prolongierte Sauerstoffverabreichung als die alleinige äußere Ursache der retrolentalen Fibroplasie erkannt und anerkannt [Crosse und Evans (30), Goldmann und Tobler (57), Locke (116), Forrester und Mitarb. (48) u. a.], nachdem sich bei Tierversuchen das Krankheitsbild ohne weiteres reproduzieren ließ.

Fast zur gleichen Zeit veröffentlichten Patz und Mitarb. (152) sowie Ashton und Mitarb. (6) ihre diesbezüglichen Untersuchungsergebnisse an Ratten und Mäusen bzw. Katzen. Patz und Mitarb. zeigten, daß dabei die Intensität der Veränderungen direkt proportional der Dauer und Konzentration des verabreichten Sauerstoffs ablief. Ashton und Mitarb. (7) verabreichten neugeborenen Katzen 60—70 % Sauerstoff über 4 Tage und zeigten durch Füllung der Netzhautgefäße mit Tusche, daß der Sauerstoff einen Spasmus der Netzhautgefäße hervorruft, der zu temporärer, später

dauernder Obliteration der Gefäßlumina führt. Diese Veränderungen konnten auch beim Kaninchen bei direkter Beobachtung der Netzhaut nach Fenestration des Bulbus in vivo bestätigt werden (7). Auch die weiteren Reaktionen an Retina und Bulbus verliefen genau so, wie sie für das menschliche Auge bei der retrolentalen Fibroplasie beschrieben worden sind. Noell (144 b) konnte feststellen, daß beim Kaninchen nach einer Exposition mit 100 % Sauerstoff bereits nach 48 Stunden bei 70 % der Sehzellen Degenerationserscheinungen auftraten, mit 80 % Sauerstoff fanden sich solche Veränderungen nach 4 Tagen, und auch bereits mit 60 % Sauerstoff konnten nach Ablauf einiger Tage Entartungsreaktionen an der Netzhaut beobachtet werden.

Die äußere Ursache dieser Erkrankung stellt also zweifellos eine prolongierte Darreichung zu hoch konzentrierten Sauerstoffs dar in Verbindung mit einer gewissen Unreife des Neugeborenen.

Über das Wesen der Erkrankung konnte aber bisher nichts ausgesagt werden. Dazu ist unseres Erachtens folgendes zu bemerken.

Warburg, Posener und Negelein (194 a, b) machten bereits die Feststellung, daß die Retina des Warmblüterorganismus insofern gegenüber den anderen Geweben eine Sonderstellung einnimmt, als diese eine außerordentlich hohe anaerobe und auch aerobe Glykolyse aufweist. Wie der hohe Gärungsüberschuß für das embryonale und fetale Gewebe physiologisch ist, so stellt dieser auch noch für das extrauterine Leben des Organismus das natürliche innere Milieu der Netzhaut dar. Diese hohe, für die Retina physiologische Glykolyse kann beispielsweise dadurch gestört werden, daß man Frühgeburten über längere Zeit hohen Sauerstoffdrücken aussetzt. Zur Aufrechterhaltung des physiologischen Milieus der Zellen wird dabei die Netzhaut durch Verengung ihrer Gefäße den anfallenden Sauerstoffüberschuß zu drosseln versuchen. Dieser Gefäßspasmus vermindert besonders bei den Frühgeburten, deren Retina noch nicht voll vaskularisiert ist, die Zufuhr der für einen geordneten, vorwiegend anaeroben Stoffwechsel notwendigen Substanzen so erheblich, daß Degenerationserscheinungen einzusetzen beginnen, die um so umfangreicher sind, je intensiver und länger die Noxe anhält. Die Unterbrechung des normalen Stoffwechselmilieus der Netzhaut durch äußere Einflüsse, nämlich die prolongierte Verabreichung einer zu hohen Sauerstoffkonzentration in Frühgeburteninkubatoren, stellt unseres Erachtens die innere Ursache der Entartungsreaktion dar. Im gleichen Sinne hat sich bereits 1955 auch Brehme (17 a, b) geäußert.

Wir stützen uns bei dieser Annahme auch auf die bereits 1952 von Noell (144 a) an Säugetieren durchgeführten Untersuchungen zur Klärung einer bestimmten Frage, die jedoch nicht mit der von uns ventilierten Genese der retrolentalen Fibroplasie beim Menschen im Zusammenhang

stand. Noell injizierte Kaninchen, Katzen und Ratten intravenös Monojodazetat, ein Enzymgift, das die Glykolyse weitgehend hemmt. Als Folge davon stellten sich genau die gleichen degenerativen Retinaveränderungen ein, wie wir sie oben für den Menschen bei der retrolentalen Fibroplasie beschrieben haben.

Damit scheint uns bewiesen zu sein, daß die retrolentale Fibroplasie die Folge eines durch äußere Noxen gestörten retinalen Stoffwechsels darstellt, wobei das für die Netzhaut physiologische Verhältnis der hohen Glykolyse zu einem relativ geringen Oxydationsstoffwechsel erheblich gestört wird. Durch Aussetzen einer hohen Sauerstoffspannung werden zur Aufrechterhaltung des der Retina eigenen Stoffwechsels als Adaptation die Netzhautgefäße reflektorisch spastisch verengt. Infolgedessen kann weder eine durch die Pasteursche Reaktion eintretende erhöhte Atmung kompensatorisch die verminderte anaerobe Glykolyse ausgleichen, noch der Gärungsstoffwechsel allein den für den Bestand der Netzhaut notwendigen Eigenstoffwechsel aufrechterhalten.

Wie wir aus der Literatur nachweisen konnten, stellen interessanterweise die von Noell durch Glykolysegifte hervorgerufenen Netzhautveränderungen die Phänokopie eines genbedingten degenerativen Zerfalls der zur Zeit der Geburt normal ausgebildeten Retina bei der Ratte [Bourne und Mitarb. (14, 15)], der Maus [Tansley (185), Sorsby und Mitarb. (181)] und dem Hund [Lucas (122)] dar. Auch hier beginnen die Zerfallerscheinungen bestimmter Retinaschichten erst in den ersten Lebenswochen der betreffenden Tiere. Diese zellspezifische Degeneration könnte durch genbedingte, postpartal einsetzende Veränderungen der physiologischen Stoffwechsellage der Netzhaut erklärt werden, wie wir sie in sehr ähnlicher Weise, allerdings durch äußere Einflüsse entstanden, bei der retrolentalen Fibroplasie beim Menschen vorfinden.

Die menschliche retrolentale Fibroplasie und die oben erwähnten tierexperimentellen Untersuchungen von Noell (144a) zeigen jedenfalls deutlich die durch Beeinträchtigung der Glykolyse auftretenden Reaktionsformen der Gewebe auf. Die Annahme liegt daher sehr nahe, daß auch der embryonale menschliche Stoffwechsel, der sich ebenfalls durch eine hohe anaerobe Glykolyse auszeichnet, in gleicher Weise durch äußere, vielleicht auch durch genbedingte Ursachen derart gestört werden kann, daß Abweichungen des vorgeschriebenen morphologischen Planes und der physiologischen Funktionen eintreten, deren Folge die molige Degeneration des Eies, Malignisierung des Chorionepithels sowie das Auftreten kindlicher Mißbildungen darstellen.

Besonders bestimmte Arten der Molenschwangerschaften und die embryonalen bzw. fetalen Mißbildungen sind geeignet, diese These zu untermauern. Bei den Molen finden sich in 60—75 % der Fälle Ödeme, Vas-

kularisationsanomalien und Atrophien, Veränderungen also, wie wir sie in Analogie bei der retrolentalen Fibroplasie aufgezeigt haben. Die früheste und schwerste Form der moligen Entartung stellt die Windmole dar. Dabei erfolgt die Degeneration des Eies zu einem so frühen Zeitpunkt, daß ein Embryo überhaupt noch nicht angelegt ist oder zu einem frühen Zeitpunkt resorbiert wird. Das Stroma findet sich dabei diffus hydropisch oder fibrös hyalin degeneriert, die Zotten selbst erscheinen spärlich, dünn, atrophisch. Diese Form der Entartung findet sich häufig bei den Extra-

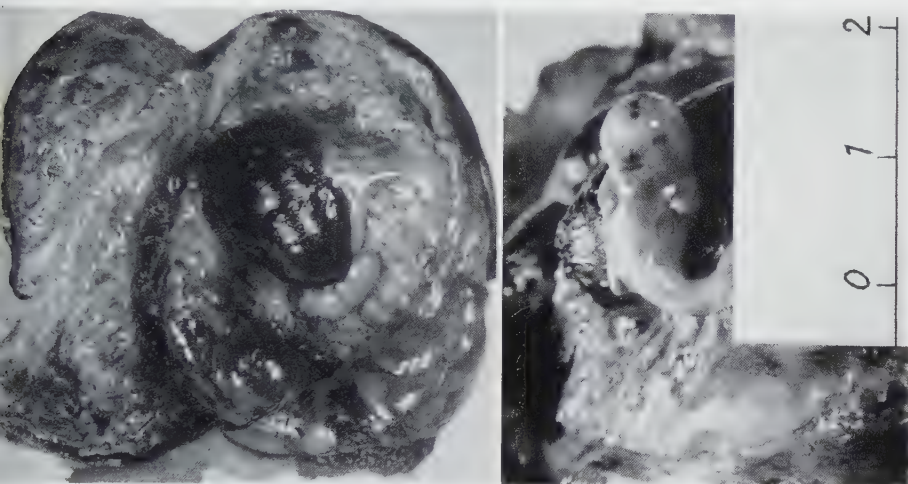


Abb. 21 a

Abb. 21 b

Abb. 21 a. Supravaginal amputierter, eröffneter Uterus mit Breusscher Hämatom mole

Abb. 21 b. Deutliche Verdickung der Nabelschnur

uteringraviditäten [K a e s e r (91 a)] als Ausdruck einer Stoffwechselstörung im abnormen Milieu. Auch bei den Blutmolen weist das Zottenepithel starke Degenerationserscheinungen auf. Eine Frucht ist dabei oft nicht zu finden, ebensowenig Amnion und Dottersack.

Bei der Breusschen Hämatom mole findet sich meist ein unterentwickelter, schwer mißgebildeter Embryo mit kurzer und dicker Nabelschnur. Die Abb. 21 a, b zeigen eine eigene Beobachtung eines besonders instruktiven Falles von Breusscher Hämatom mole (1948/612). Das Operationspräparat zeigt den supravaginal amputierten, aufgeschnittenen Uterus mit Blut mole und 1,5 cm langem Feten, dessen Nabelschnur sich stark verdickt und kurz darstellt. Der Konzeption ging bei der 39jährigen Frau eine Amenorrhoe von 10 Monaten voraus.

Zwischen den Molen und Blasenmolen stehen die sogenannten Übergangsformen mit hydropischen Zotten ohne Proliferationsneigung der Zottenepithelien.

Die Blasenmolen mit ihren Gefäßanomalien [Hinselman (77)] und charakteristischen zentralen Zottendegenerationen enthalten Früchte, die ebenfalls häufig starke Mißbildungen aufweisen, soweit ein Embryo überhaupt angelegt ist. Kleine (95 a) konnte erstmals in der Flüssigkeit von Blasenmolen einen außerordentlich hohen Milchsäuregehalt nachweisen und erklärt diese Feststellung mit der Hypothese, daß die Drosselung der mütterlichen arteriellen Zufluß- und venösen Abflußbahnen des intervillösen Raumes bei der klassischen Blasenmole, bei der Fetus und Zottengefäßsystem fehlen, zu einem Sauerstoffmangel führt, der eine vermehrte Milchsäurebildung zur Folge hat.

Auffällig erscheint auch die Feststellung, daß den Molenschwangerschaften in etwa 40 % der Fälle [Kaeser (91 b)] ein steriles Intervall von 3—23 Jahren vorausgeht. Diese Tatsache könnte ebenfalls mit der Genese der Stoffwechselstörung des befruchteten Eies im Zusammenhang stehen.

So wie der Hühnchenkeim [Brachet (16)], so lebt auch das befruchtete menschliche Ei in den ersten Phasen der Entwicklung vorwiegend anaerob durch Spaltung von Kohlenhydraten. Man darf daher wohl berechtigt annehmen, daß nicht nur Störungen bei dem mit ansteigender Atmung im Vordergrund stehenden Oxydationsstoffwechsel, sondern bereits bei dem während der ersten Entwicklungsphasen dominierenden Gärungsstoffwechsel zu Entartungserscheinungen führen können, die sich sowohl an den Hüllen des Eies als auch an der Frucht manifestieren. Wie am Beispiel der menschlichen retrolentalen Fibroplasie gezeigt, besteht auch die Möglichkeit, daß sich die Störungen dieser beiden Stoffwechseltypen gegenseitig bedingen.

Das Chorionepithelium besitzt eine noch höhere Glykolyse als die anderen malignen Tumoren des Genitale der Frau. Ähnelt schon das Auschwärmen der mit einem raschen Generationswechsel ausgestatteten chorionalen Zellen in das mütterliche Gewebe bei der Eieinnistung dem invasiven Wachstum von Tumoren, so könnte man sich vorstellen, daß eine echte maligne Entartung dieser chorionalen Elemente dann eintritt, wenn zu dieser Zeit ihr hoher glykolytischer Stoffwechsel oder die Wechselbeziehungen zwischen Atmung und Gärung gestört sind.

B. Über die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes bei Graviden und Wöchnerinnen

1. Die Bestimmung der prozentualen Sauerstoffsättigung des venösen Blutes bei Graviden.

In einer Reihe von Versuchen wurde die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes bei Graviden bestimmt. Aus den Einzelergebnissen, deren Häufigkeitsverteilung in Abb. 22 graphisch dargestellt ist, wurde mittels der oben

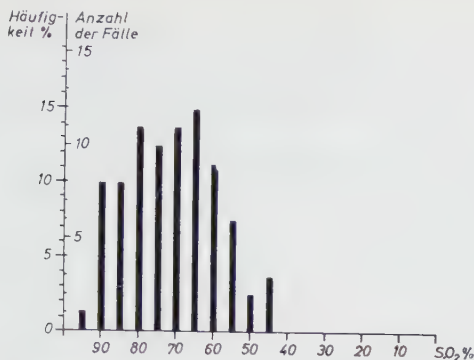


Abb. 22. Häufigkeitsverteilung der Werte der prozentualen Sauerstoffsättigung des venösen Blutes von 81 Schwangeren

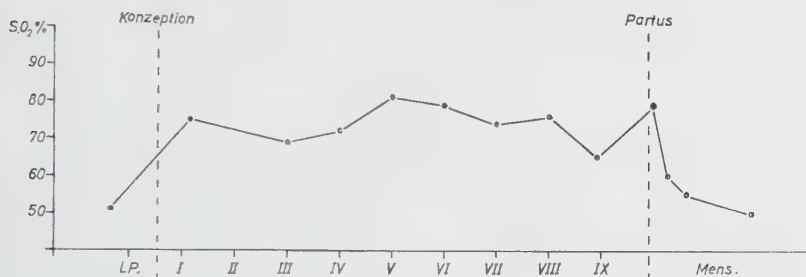


Abb. 23. Verhalten der prozentualen Sauerstoffsättigung des venösen Blutes vor, während und nach einer Schwangerschaft, aufgezeigt an einem Einzelfall

angegebenen Formeln der Mittelwert gebildet und daraus die mittlere quadratische Streuung berechnet.

Es ergab sich ein Mittelwert von $71\% \pm 11\%$.

2. Das Verhalten der Sauerstoffsättigung des venösen Blutes vor, während und nach der Schwangerschaft

In 1 Fall wurde die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes bei einer 24jährigen III. Graviden ante conceptionem sowie im Verlaufe der Schwangerschaft und im Wochenbett bestimmt und die Ergebnisse in Tab. 11 zusammengestellt.

Abb. 23 zeigt das Verhalten der Sauerstoffsättigung über den in Tab. 11 angeführten Zeitraum, wobei der $S \cdot O_2\%$ -Wert ante conceptionem gleich 100% gesetzt wurde.

3. Über das Verhalten der venösen Sauerstoffsättigung bei Wöchnerinnen

Bei 24 Frauen wurde der $S \cdot O_2\%$ -Wert während der Schwangerschaft bzw. kurz vor der Geburt und anschließend im Wochenbett über mehrere Tage hinweg bestimmt. Die gefundenen Werte sind in Tab. 12 dargestellt.

Tabelle 11

Zeitpunkt der Blutentnahme	S · O ₂ %
25 Tage ante conceptionem	51
17 Tage post conceptionem	75
Grav. mens III	69
Grav. mens IV	72
Grav. mens V	81
Grav. mens VI	79
Grav. mens VII	74
Grav. mens VIII	76
Grav. mens IX	65
2 Tage post partum	79
10 Tage post partum	60
20 Tage post partum	55
8 Wochen post partum	50

Tabelle 12

Lfd. Nr.	A Journal-Nr.	B Alter	C Grav.	D mens	E S · O ₂ %	F post partum (Tage)		
						2	9	22
						S · O ₂ %		
1	GH 55/576	43	IV	X	83	92	84	
2	GH 55/562	20	I	X	81		67	
3	GH 55/544	31	I	X	61	66	54	
4	GH 55/561	30	II	X	62	66	55	
5	GH 55/598	25	I	X	69		42	
6	GH 55/590	19	II	X	71		66	
7	GH 55/620	35	II	IX	62	84	80	
8	GH 55/602	17	I	X	68	76	58	
19	GH 55/721	24	I	IX	57		52	
10	GH 55/773	19	I	IX	73	76	74	
11	GH 55/760	23	I	X	49	59	47	
12	GH 55/825	18	I	IX	70	85	79	
13	GH 55/781	22	II	X	65	86		
14	C 55/1609	29	I	VIII	62	84	70	62
15	GH 55/780	36	I	X	74	80		
16	GH 55/814	29	III	X	76	86	45	
17	GH 55/828	18	I	IX	73	84	75	
18	GH 55/913	18	I	IX	90	92	83	65
19	GH 55/834	25	II	X	57	66	62	56
20	GH 55/850	23	IV	X	59	60	56	
21	GH 55/866	37	II	X	86		67	
22	GH 55/898	16	I	X	68	80	56	
23	GH 55/927	35	IV	X	91	93	84	
24	GH 55/938	40	III	X	90		74	

Spalte A: Journal-Nr.

B: Alter

C: Anzahl der Graviditäten

D: Graviditätsmonat

E: Sauerstoffsättigung des venösen Blutes in Prozent vor der Geburt

F: Sauerstoffsättigung des venösen Bluts in Prozent am 2., 9. und 22. Tag nach der Geburt.

In Abb. 24 wurde das Verhalten der Mittelwerte der prozentualen Sauerstoffsättigung ante und post partum graphisch dargestellt, wobei der Mittelwert ante partum = 100 % gesetzt wurde.

4. Bestimmung der prozentualen Sauerstoffsättigung im venösen Blut bei Schwangerschaftstoxikosen

Bei 16 Frauen, die an einer Schwangerschaftstoxikose erkrankt waren, wurde die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tab. 13 zusammengestellt.

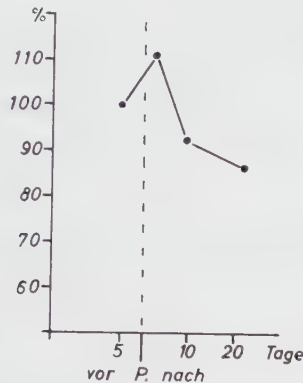


Abb. 24. Verhalten der Mittelwerte der prozentualen Sauerstoffsättigung des venösen Blutes ante partum (Mittelwert ante partum = 100%)

Tabelle 13

Nr.	A Journ.-Nr.	B Alter	C Grav.	D Diagnose	E Hb.	F Ery.	G BKS	H S-O ₂ %
1	C 55/1826	16	I.	Hyperemesis m. II	75	3,68	28/41	80
2	F 55/1988	34	IV.	Hyperemesis m. III	74	3,5	29/51	89
3	F 56/2010	27	I.	Hyperem. m. II b Mola hydat.	65	3,25	32/49	93
4	C 55/1978	26	I.	Exanthem univ. grav. m. VII	79	4,0	42/79	90
5	GH 55/576	43	IV.	Nephrop. grav. m. IX	72	3,4	45/73	83
6	C 55/1609	29	I.	Nephrop. grav. m. VII	90	4,5	46/72	62
7	F 55/1836	33	III.	Nephrop. grav. m. VI	78	3,85	55/90	83
8	C 55/2055	23	I.	Nephrop. grav. m. VII	70	3,47	100/128	88
9	GH 56/63	21	I.	Nephrop. grav. m. X	73	3,5	26/57	86
10	F 56/464	26	I.	Nephrop. grav. m. VI	65	3,15	40/80	80
11	GH 56/236	36	I.	Nephrop. grav. m. IX	65	3,2	44/76	97
12	F 56/543	20	I.	Nephrop. grav. m. VII	71	3,4	29/46	93
13	GH 56/HSK.	23	I.	Nephrop. grav. m. VIII	80	4,0	34/66	89
14	GH 56/HSK.	33	I.	Präeklampsie m. IX	70	3,3	42/76	87
15	GH 56/211	25	IV.	Präeklampsie m. X	62	3,1	43/70	93
16	GH 56/HSK.	31	I.	Präeklampsie m. X	71	3,5	37/69	86

Spalte A: Journal-Nr.

B: Alter

C: Grav.-Anzahl

D: Diagnose

E: Hämoglobingehalt nach Sahli

F: Erythrozytenzahl

G: Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergren

H: Sauerstoffsättigung des venösen Blutes in Prozent.

Ermittlung des Mittelwertes und der mittleren quadratischen Abweichung.

Aus den Werten der Spalte H wurden nach den auf S. 132 angegebenen Formeln der Mittelwert und die mittlere quadratische Abweichung berechnet.

$$\text{Mittelwert: } 87\% \pm 7\%$$

Nach der χ^2 -Methode wurden die Unterschiede zwischen den Verteilungen der $S \cdot O_2\%$ -Werte von Normalpatientinnen und Graviden untersucht. Dabei resultierte eine Prüfgröße $T = 13,6$ und $\chi^2 = 72$, d. h.: Der Unterschied zwischen der Verteilung der Normalfälle und der Verteilung der Graviden $S \cdot O_2\%$ -Werte ist sowohl durch die hohe Prüfgröße T als auch durch das χ^2 in hohem Maße gesichert.

Beim Vergleich der $S \cdot O_2\%$ -Werte der Graviden mit denen der Karzinompatientinnen zeigen die Mittelwerte praktisch vollkommene Übereinstimmung.

Die Einteilung der Anzahl der Häufigkeiten wurde nach folgender Anordnung durchgeführt:

Tabelle 14. Anzahl der Häufigkeiten der $S \cdot O_2\%$ -Werte

	90 " "	85—70 " "	65—55 " "	50 " "	Gesamtzahl
Ca.-Patientinnen . . .	9	68	37	5	119
Gravide	9	40	29	5	83
Summe	18	108	66	10	202

Aus diesen Werten wurde ein $\chi^2 = \frac{202}{119 - 83}$

$$\left(\frac{9^2}{18} + \frac{40^2}{108} + \frac{29^2}{66} + \frac{5^2}{10} + \frac{83^2}{202} \right) = 1,86$$

berechnet, d. h. es besteht 60proz. Übereinstimmung zwischen den beiden Verteilungen. Dieses Ergebnis bedeutet, daß die Verteilung der $S \cdot O_2\%$ bei den Karzinompatientinnen und den Graviden statistisch gesehen in unserem Material praktisch gleich ist. Die Differenz der Schwangerschaftstoxikosen (Mittelwert aus 15 Fällen $87 \pm 7\%$) gegenüber den Normalfällen, die nach dem Verfahren von v. S ch e l l i n g (170) geprüft wurden, ergab als Prüfgröße $T = 12,9$. Der Unterschied ist ebenfalls statistisch gesichert.

Um von der wenig anschaulichen Häufigkeitsverteilung der Abb. 22 zu einer kurvenmäßigen Darstellung zu kommen, wurde das Verfahren der sogenannten „gleitenden Durchschnitte“ angewandt. In einem kontinuierlich über die Abbildung verschobenen Fenster mit $\Delta S \cdot O_2\% = 10\%$ Breite wurden jeweils die Häufigkeiten ausgezählt und für die zugehörige

Mitte des Fensters aufgetragen. Die auf diese Weise ermittelten Kurven der Häufigkeitsverteilung der O_2 -Sättigungswerte bei den Normalen, den Karzinomkranken und den Graviden sind in Abb. 25 wiedergegeben.

Diese Art der Darstellung hat nicht nur einen rein formalen Charakter, sondern besitzt eine gewisse innere Berechtigung, da, wie wir oben bei den Mehrfachbestimmungen gesehen haben, der „wahre“ Wert einer er-

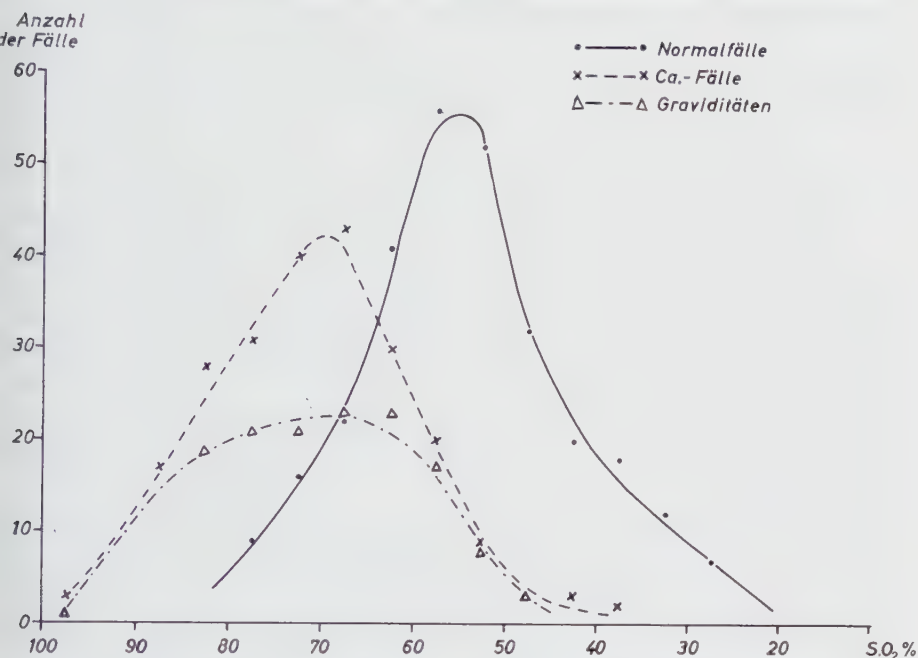


Abb. 25. Häufigkeitsverteilung der Werte der prozentualen Sauerstoffsättigung des venösen Blutes von Normalfällen, Karzinomkranken und Graviden vergleichend dargestellt

mittelten Sättigung selbst nicht eine exakte Größe ist, sondern innerhalb gewisser Grenzen schwankt.

C. Diskussion der Ergebnisse

Das Verhalten der venösen Sauerstoffsättigung in der Schwangerschaft beim Menschen ist unseres Wissens noch nicht Gegenstand einer direkten Bearbeitung gewesen. Bekannt ist lediglich, daß im Blute der Graviden unter Ruhebedingungen keine schlechtere Sättigung des Blutes mit Sauerstoff herrscht als bei nicht schwangeren Frauen [Döring, Loesche und Oswaldt (37)]. Die während der Gravidität beobachtete Steigerung der Ventilation mit Erniedrigung der alveolären Kohlensäurespannung wird unter Berücksichtigung der durch Zwerchfelloberhebung, Verminderung der Residualluft u. a. bedingten Verschiebung der Atemmittel-

lage [Umbricht und Méan (193), Loeschke (117), Patton und Mitarb. (151)] als Folge einer Schwellenerniedrigung des Atemzentrums bei meist gleicher Erregbarkeit angesehen.

Michaelis (134a), Sehrt (178a) und Andreeva (4a) glaubten, mittels der Indophenolblaumethode indirekt eine deutliche Erhöhung des an das Hämoglobin gebundenen molekularen Sauerstoffs im venösen Blut von Schwangeren feststellen zu können.

Unter den Bedingungen, wie wir sie für die vorausgegangenen Untersuchungen bereits beschrieben haben, wurde bei 81 Frauen, die sich im 2. bis 10. Schwangerschaftsmonat befanden, die prozentuale O_2 -Sättigung des venösen Blutes bestimmt.

Wie die Verteilungskurve der Ergebnisse (Abb. 22) deutlich macht und der Mittelwert von 71 % anzeigt, finden wir hier als auffälligstes Ergebnis, daß bei Schwangeren die O_2 -Sättigung des venösen Blutes gegenüber gesunden, nicht graviden Frauen signifikant erheblich höher liegt und insgesamt den Werten der an einem Genitalkarzinom erkrankten Frauen entspricht. Dies zeigt die Abb. 25, bei der die Verteilungskurven von gesunden, karzinomkranken und graviden Frauen vergleichsweise dargestellt sind.

Über den Zeitpunkt der Gravidität, zu dem die venöse Blutsauerstoffsättigung diese signifikante Erhöhung erfährt, ist insofern schwierig zu entscheiden, als in den ersten Tagen nach Eintritt der Konzeption aus naheliegenden Gründen keine Untersuchungen durchgeführt wurden. Das Vorliegen einer Schwangerschaft wird von allen Frauen im allgemeinen erst dann vermutet, wenn die fällig gewesene Menstruation ausgeblieben ist, meistens also erst etwa 2 Wochen nach erfolgter Konzeption. Außerdem besteht kaum die Möglichkeit, im Rahmen einer Klinik zu einem so frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft entsprechende Untersuchungen durchzuführen. Auf Grund unserer Ergebnisse können wir aber sagen, daß bereits ab 2. Graviditätsmonat bis zum Ende der Schwangerschaft die venöse Blutsauerstoffsättigung etwa in gleicher Höhe gesteigert ist.

Durch Zufall konnte eine Frau schon vor Schwangerschaftsbeginn getestet, und 16 Tage post conceptionem mit den entsprechenden Schwangerschaftskontrolluntersuchungen begonnen werden (Tab. 11, Abb. 23).

Wie die tabellarische Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse in den einzelnen Schwangerschaftsmonaten dieser Frau zeigt, ist bereits am 16. Tag nach der Befruchtung eine starke Erhöhung der venösen O_2 -Sättigung nachweisbar.

Des weiteren konnten wir den Eindruck gewinnen, daß gewisse Beziehungen zwischen der Höhe des Anstieges der venösen O_2 -Sättigung und der Stärke der geklagten allgemeinen Schwangerschaftsbeschwerden zu erkennen waren: Je stärker die Beschwerden, desto stärker auch die Erhöhung der venösen Sauerstoffsättigung.

Es lag nahe, entsprechende Untersuchungen bei Schwangerschaftsintoxikationen durchzuführen (Tab. 13).

Wie aus den Untersuchungsergebnissen der 16 einschlägigen Fälle zu ersehen ist, konnten bei den Graviden mit Schwangerschaftsintoxikationen die höchsten venösen Blutsauerstoffsättigungswerte der Schwangeren überhaupt gefunden werden. Der Mittelwert ergab $87 \pm 7\%$. Diese signifikante Erhöhung der prozentualen O_2 -Sättigung des venösen Blutes bei Schwangerschaftsintoxikationen gegenüber normal verlaufenden Graviditäten berechtigt wohl zu der Annahme, daß die toxisch wirkenden Stoffe mit einer Veränderung im Sinne von Oxydationshemmungen während der Schwangerschaft in direktem Zusammenhang stehen.

Es ist bekannt, daß bei Graviden der Milchsäurespiegel des Blutes erhöht ist. Er beträgt bei nicht schwangeren Gesunden im Ruhezustand etwa 10—15 mg %, bei Graviden dagegen ist er auf Werte von 20 mg % und darüber erhöht [Loeser (119), Schultze (178), Bockelmann (13)]. Bei allen Schwangerschaftsintoxikationen steigt der Blutmilchsäuregehalt um ein Mehrfaches an und erreicht bei präeklampsischen Zuständen Werte von 80 mg % [Zweifel (205), Bockelmann (13)].

Die Steigerung des Milchsäurespiegels im Blut von Schwangeren hat man zunächst mit einer erhöhten Beanspruchung der Muskulatur im Verlaufe einer Gravidität in Zusammenhang gebracht. Diese Erklärungsmöglichkeit wurde jedoch bald aufgegeben, da in vollkommenem Ruhezustand der Schwangeren, zumindest während der ersten Graviditätsmonate, eine derartige Erhöhung der Milchsäurewerte in keinem Verhältnis zur muskulären Beanspruchung steht, zumal nicht bei toxischen Zuständen wie der Hyperemesis gravidarum. Seitz (179) spricht daher bereits von einer „endogenen, durch Schwangerschaftsumstellung bedingten Abweichung im Kohlenhydratstoffwechsel“, ohne jedoch etwas Näheres über die Art der Veränderung des Kohlenhydrathaushaltes aussagen zu können.

In diesem Zusammenhang ist die Feststellung wesentlich, daß den Gestosen eine erhebliche Bedeutung für die Teratologie zukommt. Nach Golder (56) waren unter 6500 Gebärenden 9,2 % dieser Frauen während der Schwangerschaft an einer Gestose erkrankt, und nicht weniger als 22,6 % ihrer Kinder wiesen Mißbildungen auf. Bei den Kindern gesunder Schwangerer betrug vergleichsweise die Mißbildungsfrequenz dagegen nur 5,8 %. Den Einfluß der Schwangerschaftstoxikosen auf die kindliche Mißbildungsfrequenz konnte auch Witte (202) deutlich nachweisen. Unter 236 mißgebildeten Neugeborenen waren 38 (16,1 %), deren Mütter während des Schwangerschaftsverlaufes an einer Toxikose erkrankt waren, während unter 4635 gesunden Kindern nur 3,9 % der Mütter Gestosen aufwiesen. Auch Klosterkötter (96) bestätigt diese Untersuchungsergebnisse. Er fand unter 303 mißgebildeten Kindern 33 (10,9 %),

bei deren Müttern die Schwangerschaft durch eine Toxikose kompliziert war.

Es kann also die Feststellung getroffen werden, daß Schwangerschaftstoxikosen mit einer signifikanten Erhöhung des venösen Milchsäurespiegels, der venösen Sauerstoffsättigung und einer erhöhten kindlichen Mißbildungsquote einhergehen.

Somit kann angenommen werden, daß mit Beginn einer Gravidität möglicherweise vom Ei toxisch wirkende Stoffe in den mütterlichen Organismus übergehen, die die zellulären Oxydationsabläufe einschränken mit einer kompensatorischen Erhöhung des Gärungsstoffwechsels. Der erhöhte Milchsäurewert im venösen Blut von Graviden steht also nicht nur mit der relativ hohen Glykolyse der Frucht und Eianhänge im Zusammenhang, sondern kann als Ausdruck eines Adaptationssyndroms gedeutet werden, dessen Intensität von der Disposition des mütterlichen Organismus abhängig zu sein scheint. In diesem Sinne ist die Gravidität als krankheitsauslösender Stressor anzusehen, wenn sich die schwangerschaftsbedingten Umstellungen im mütterlichen Organismus in ein pathologisches Geschehen steigern. Daher finden wir auch bei den Gestosen, die als Adaptationskrankheit [Martius und Bickenbach (128)] aufzufassen sind, im venösen Blut der betreffenden Frauen weit höhere Milchsäurewerte und eine höhere Sauerstoffsättigung als bei normal verlaufenden Schwangerschaften.

Da solche Inhibitoren auch bei der Frucht wirksam werden könnten, liegt es nahe, die erhöhte kindliche Mißbildungsfrequenz bei Gestosen als Folge einer Hypoxydase durch Hemmung des Atmungsstoffwechsels im ersten Drittel der Schwangerschaft aufzufassen. Es ist vorstellbar, daß sich dabei auch an der Plazenta gewebliche Veränderungen einstellen, die zum funktionellen Ausfall umschriebener Gewebsbezirke mit Infarktbildungen führen, die häufig sind.

Inwieweit diese Inhibitoren, die möglicherweise vom Ei auf die Mutter übergehen könnten, mit dem Gärungsstoffwechsel kausal im Zusammenhang stehen, kann nicht gesagt werden. Auffällig ist nur, daß auch beim Karzinom mit seiner hohen Glykolyse, die beim jungen Ei in noch stärkerem Maße vorhanden ist, solche toxisch wirkenden Stoffe nach Art und Intensität etwa gleich wirksam sein müßten wie in der Gravidität. Die Gegenüberstellung der Verteilungskurven (Abb. 25) zeigt das mit aller Deutlichkeit auf.

Wie aus unseren Untersuchungsergebnissen weiterhin zu ersehen ist (Tab. 12 und Abb. 24), steigt die venöse prozentuale Blutsauerstoffsättigung post partum meist noch einmal etwas an, um dann mehr oder weniger rasch abzufallen, bis allmählich die Ausgangswerte, vor Eintritt der Schwangerschaft, wieder erreicht werden. So fanden wir 40—60 Stunden post partum fast in allen Fällen die durch die vorausgegangene Gravidität schon

erhöhte venöse Sauerstoffsättigung noch etwas gesteigert. Diese Tatsache könnte damit erklärt werden, daß nach Ausstoßung von Frucht und Eihängen keine Abnahme von Sauerstoff durch den Feten mehr erfolgt, oder daß die toxisch wirkenden Stoffe nicht mehr vom mütterlichen in den Fetalkreislauf übertreten können, sich post partum im mütterlichen Blut zunächst stauen, bis sie schließlich abgebaut und ausgeschieden werden. Eine Regeneration dieser Stoffe kann nach Entleerung des Uterus nicht mehr erfolgen.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit dafür wäre dann möglich, wenn man das Geburtstrauma als zusätzlichen Stressor auffaßt mit einer Intensivierung der bereits während der Gravidität erfolgten Reaktionen.

Die Abb. 13 zeigt sehr eindrucksvoll die venöse Sauerstoffsättigung einer Frau vor, während und nach der Gravidität mit Rückkehr zu den ante conceptionem gemessenen Ausgangswerten etwa 8 Wochen post partum.

Ob die klinische Diagnostik durch die von uns festgestellte Erhöhung der venösen Sauerstoffsättigung bei Graviden eine Bereicherung erfährt, soll insofern nur diskutiert werden, als diese Steigerung bereits im ersten Monat der Gravidität feststellbar ist. Für die Diagnostik einer Frühgravidität bleibt diese Methode aber wohl ohne größere Bedeutung, da man von den betreffenden Frauen den Ausgangswert vor Eintritt der Gravidität wohl kaum festgestellt haben dürfte und somit der Anstieg der Sauerstoffsättigung im venösen Blut post conceptionem ohne Vergleichswert nicht eindeutig zu beurteilen ist.

Eine gewisse Bedeutung kann diese Untersuchungsmethode jedoch erlangen zur Feststellung des Schweregrades einer Gestose, da die venöse Sauerstoffsättigung um so stärker zu sein scheint, je intensiver der mütterliche Organismus von der Störung befallen ist.

So dürfte es eine der Hauptaufgaben der entwicklungsphysiologischen Forschung sein, die biochemische Natur der einzelnen kritischen Phasen genauer zu studieren, um die schädigenden Faktoren und ihre möglichen Antagonisten kennenzulernen. Aber auch hier muß die strukturelle Seite der Prozesse ebenso Berücksichtigung finden wie die chemische, denn bei den Entwicklungsabläufen sind, wie wir aufzeigen konnten, stoffliches und strukturbildendes Geschehen eng miteinander verbunden.

Sowohl die Hemmung der Oxydationen als auch die Veränderung der Glykolyse scheinen im Tierreich und beim Menschen als pathogenetisches Prinzip aufgefaßt werden zu können.

Zusammenfassung

1. Einleitend wird ein Überblick gegeben über den heutigen Stand der Kenntnisse der Kanzerisierung und die Eigentümlichkeiten des Karzinomstoffwechsels.

2. In diesem Zusammenhang wird der prozentual höhere Befall an Kollumkarzinomen supravaginal amputierter Frauen gegenüber Frauen mit intaktem Uterus, durch die post operationem erfolgende erhebliche Reduzierung der Sauerstoffversorgung des Kollumstumpfes erklärt; dies kommt besonders dann in Betracht, wenn auch der absteigende Ast der A. uterina, der Ramus cervico-vaginalis mit unterbunden wird. Dafür sprechen auch die eigenen kolposkopisch erhobenen Befunde an Portiostümpfen, deren Oberflächenepithel in hohem Maße Veränderungen im Sinne eines einfach atypischen und auch gesteigert atypischen Epithels aufweist. Solche Veränderungen sind allerdings nicht unbedingt und in jedem Fall als Vorläufer eines Karzinoms anzusehen.

3. Der Anteil der Nulliparae am Kollumkarzinombefall ist bei supravaginal amputierten Frauen doppelt so hoch wie bei Frauen mit intaktem Uterus. Aus diesem auffälligen Verhältnis kann gefolgert werden, daß Geburten und den mit diesen in Verbindung stehenden Traumen mit nachfolgenden chronisch-entzündlichen Veränderungen am Gebärmutterhals sowie wohl auch anderen exogenen Noxen, wie dem Kohabitationsreiz, Sme-gmaeinwirkung u. a. für die Entstehung eines Stumpfkarzinoms nicht allein eine Bedeutung zukommt, und daß Kinderlosigkeit bei supravaginal amputierten Frauen nicht den gleichen Schutz gegen die Ausbildung eines Kollumkarzinoms darstellt wie bei solchen mit intaktem Uterus.

Für die Genese des Kollumstumpfkarzinoms müssen also andere Faktoren in Betracht gezogen werden; die postoperative mangelhafte Sauerstoffversorgung scheint dabei zweifellos mitbestimmend zu sein.

4. Für die routinemäßige Bestimmung der Sauerstoffsättigung des venösen Blutes wurde eine spektrophotometrische Methode angegeben.

5. Zur einfachen und sicheren Gewinnung von Blutverdünnungen für die spektrophotometrische Bestimmung wurde eine besondere Pipette konstruiert.

6. Mittels der entwickelten Methode wurden bei 10 klinisch gesunden Versuchspersonen die Schwankungen der prozentualen Sauerstoffsättigung des venösen Blutes (V. cubitalis) unter den angeführten Bedingungen festgestellt (Messungen an 3 verschiedenen Tagen). Sie ergaben eine mittlere Streuung von $\pm 1,1\%$.

7. Unter den gleichen Bedingungen wurde bei 144 gesunden Frauen die prozentuale Sauerstoffsättigung der V. cubitalis festgestellt und ein Mittelwert von $53\% \pm 12\%$ errechnet.

8. Unter den gleichen Voraussetzungen wurde bei 119 an einem Karzinom erkrankten Frauen die prozentuale Sauerstoffsättigung der V. cubitalis festgestellt und ein Mittelwert von $71\% \pm 11\%$ gefunden.

9. Mittels statistischer Methoden konnte festgestellt werden, daß zwi-

schen dem $S \cdot O_2$ % - Mittelwert der Normalfälle und dem der Tumorträgerinnen ein signifikanter Unterschied besteht.

10. Punktionen der V. uterina bestätigten in 4 Fällen von malignen Uterustumoren die bereits von Bierman und Mitarb. (11) bei 12 Karzinomträgern erhobenen Befunde, daß die Sauerstoffsättigung im Blut der Tumorzentralvene deutlich höher ist als die Sauerstoffsättigung irgendeiner anderen Körpervene. Diese Befunde entsprechen der Auffassung, daß die Kanzerisierung einen Mangel an Atmungsfermenten nach sich zieht, der die Fähigkeit zum Sauerstoffverbrauch deutlich einschränkt.

11. Es konnte auf Grund histologischer Untersuchungen der Karzinome derjenigen Frauen, die einen besonders hohen venösen $S \cdot O_2$ % -Wert aufwiesen, wahrscheinlich gemacht werden, daß die Zunahme der prozentualen Sauerstoffsättigung des venösen Blutes auch mit einem erhöhten Malignitätsgrad der Tumoren einhergeht.

12. Aus diesen Ergebnissen läßt sich jedoch keine geeignete allgemeine Karzinomdiagnostik ableiten, da die prozentuale venöse Sauerstoffsättigung der Betroffenen vor dem Karzinombefall unbekannt ist und somit auch ihr Anstieg bei Vorhandensein des Tumors nicht eruiert werden kann.

13. An Hand der Literatur wurde ein kurzer Überblick gegeben über die Wirkungen ionisierender Strahlen in bezug auf die Bedeutung des Sauerstoffs.

14. Bei der Einwirkung ionisierender Strahlen wurde das Verhalten der Sauerstoffsättigung des venösen Blutes (V. cubitalis) vor und nach der Bestrahlung manometrisch und spektrophotometrisch unter verschiedenen Bedingungen untersucht.

15. Wie die Abb. 17—19 und Tab. 7—9 zeigen, konnte sowohl nach der Einwirkung von Radium- als auch Röntgenstrahlen in therapeutischen Dosen eine deutliche Erhöhung der prozentualen Sauerstoffsättigung im venösen Blut der Patientinnen gefunden werden, unabhängig davon, ob es sich bei den Bestrahlten um Tumorträgerinnen handelte oder nicht. Diese Erhöhung war bereits unmittelbar nach erfolgter Bestrahlung nachweisbar.

16. Im Verlaufe der ersten Tage nach der Erstbestrahlung fiel die erhöhte venöse Sauerstoffsättigung wieder zu den Ausgangswerten ab, was besonders nach 1maliger Strahlenapplikation (Radium) deutlich in Erscheinung trat. Erfolgt weitere Bestrahlungen (Rö.), so fielen im allgemeinen die venösen $S \cdot O_2$ -Werte im Verlaufe der nächsten Tage uneinheitlich ab.

17. Zur Feststellung, ob nach Einwirkung ionisierender Strahlen eine echte Erhöhung der venösen Sauerstoffsättigung vorlag, oder ob es sich dabei um radiochemische Veränderungen des Hämoglobinemoleküls handelte, wurden neben den photometrischen Bestimmungen auch manometrische Paralleluntersuchungen durchgeführt.

Dabei konnte mit der vollkommenen Übereinstimmung der photometrisch und manometrisch ermittelten Werte bewiesen werden, daß die Einwirkung ionisierender Strahlen eine tatsächliche Erhöhung der Sauerstoffsättigung des venösen Blutes zur Folge hat.

18. Diese Befunde lassen unter Hinweis auf die angestellten Erörterungen über die Wirkung ionisierender Strahlen auf den Stoffwechsel der Zellen am ehesten dann eine Deutung zu, wenn angenommen wird, daß der Oxydationshemmung durch Strahleneinwirkung eine Beeinflussung der Atmungsfermente im Sinne einer Inaktivierung zugrunde liegt. Die dabei erhöhte Glykolyse weist darauf hin, daß deren Fermente eine weitgehend größere Resistenz gegenüber der Einwirkung ionisierender Strahlen aufweisen, als die Fermente der Atmung, was als solches bekannt ist.

19. Folgen der zunächst reversiblen Inaktivierung der Fermente immer erneut induzierte Strahlenapplikationen, so wäre es denkbar, daß diese Hemmung schließlich in einen irreversiblen Zustand übergehen kann und somit die Voraussetzungen für die Kanzerisierung des laufend bestrahlten Gewebes geschaffen werden.

20. Es wurde auf die Ähnlichkeit des karzinomatösen und embryonalen Stoffwechsels hingewiesen und die exogenen Noxen der Fruchtschädigung herausgestellt.

21. In diesem Zusammenhang wurde auf die in Deutschland beobachtete Erhöhung kindlicher Mißbildungshäufigkeit in der Kriegs- und Nachkriegszeit hingewiesen und durch eigene Untersuchungen bestätigt.

Aus diesen geht hervor, daß die Mißbildungshäufigkeit in der Kriegs- und Nachkriegszeit gegenüber den Vorkriegsjahren in unserer Klinik nahezu um das Doppelte angestiegen ist, und zwar von 9,9 % auf 18,5 %.

22. Die erhöhte kindliche Mißbildungsfrequenz geht fast ausschließlich zu Lasten der neuroektodermalen Anomalien. Diese Tatsache läßt Rückschlüsse auf die Genese dieser Mißbildungen zu.

23. Am Beispiel der retrolentalen Fibroplasie wurde die Reaktionsweise des glykolytischen Stoffwechsels auf exogene Noxen beim Menschen dargestellt.

Die Annahme liegt daher sehr nahe, daß auch der embryonale menschliche Stoffwechsel, der sich ebenfalls durch eine hohe Glykolyse auszeichnet, in gleicher Weise durch äußere, vielleicht auch durch genbedingte Ursachen, derart gestört werden kann, daß Abweichungen des vorgeschriebenen morphologischen Planes und der physiologischen Funktionen eintreten, deren Folge die molige Degeneration des Eies, Malignisierung des Chorionepithels sowie das Auftreten kindlicher Mißbildungen darstellen.

24. Es wurde darauf hingewiesen, daß die beim Tier durch Sauerstoffüberdruck oder Glykolysegifte hervorgerufenen Netzhautveränderungen die Phänokopie eines genbedingten Zerfalls der Netzhaut darstellen.

25. Bei 81 Frauen mit einer bestehenden Gravidität zwischen mens II und X wurde unter den oben angegebenen Voraussetzungen die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes (V. cubitalis) festgestellt und ein Mittelwert von $71\% \pm 11\%$ errechnet.

Vergleichsweise ergaben sich hier also sehr ähnliche Ergebnisse wie bei den Karzinomträgerinnen.

26. Mittels statistischer Methoden konnte festgestellt werden, daß zwischen dem $S \cdot O_2\%$ -Mittelwert der Normalfälle und dem der Graviden ein signifikanter Unterschied besteht.

27. In einem Fall konnte das Verhalten der Sauerstoffsättigung im venösen Blut vor der Konzeption, während der Schwangerschaft und im Wochenbett verfolgt werden. Bereits 16 Tage post conceptionem wurde eine deutliche Erhöhung der venösen Sauerstoffsättigung festgestellt.

28. In weiteren Untersuchungen wurde bei 24 Frauen ante partum sowie im Wochenbett die venöse Sauerstoffsättigung verfolgt. Dabei zeigte sich, daß post partum noch ein geringer Anstieg und während der weiteren Wochenbettzeit ein deutlicher Abfall der venösen Sauerstoffsättigung bis unter die Ausgangswerte erfolgt.

29. Die Bestimmung der venösen Sauerstoffsättigung bei 16 an Schwangerschaftstoxikose erkrankten Frauen ergab die höchsten venösen Sauerstoffwerte, die bei Graviden überhaupt gefunden wurden. Es konnte ein Mittelwert von $87\% \pm 7\%$ errechnet werden.

30. Diese signifikante Erhöhung der prozentualen Sauerstoffsättigung des venösen Blutes bei Schwangerschaftsintoxikationen gegenüber normal verlaufenden Graviditäten macht sehr wahrscheinlich, daß die toxisch wirkenden Stoffe mit Veränderungen im Sinne von Oxydationshemmungen während der Schwangerschaft in direktem Zusammenhang stehen.

31. Es wurden die Zusammenhänge zwischen Schwangerschaftstoxikosen und der erhöhten kindlichen Mißbildungsfrequenz diskutiert.

32. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen berechtigen auch zu der Annahme, daß die Fermente der Endoxydation eine größere Empfindlichkeit aufweisen als die der Glykolyse.

Die Arbeit wurde im Januar 1957 abgeschlossen¹⁾.

Schrifttum

1. Abrams, R., Arch. Biochem. 1951, Bd. 30, S. 90. — 2. Adler, K., Strahlenther. 1930, Bd. 36, S. 1. — 3. Albrecht, H., Halban-Seitz 1928, Bd. IV, S. 387. — 4. Allard, C., Lamirande, G., und Cantero, A., Cancer Res. 1952, Bd. 12, S. 580. — 4a. Andreeva, U., Diss. Leipzig 1938. — 5. Aresin, N., Sommer, K. H., Zbl. Gynäk. 1950, Bd. 72, S. 1329. — 6. Ashton, N., Ward, B., und Ser-

¹⁾ Es ist mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle dem Chemiker der Klinik, Herrn Dr. rer. nat. R. Dittmeyer, für die Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit und dem Physiker der Klinik, Herrn Dr. phil. A. Reuss, für die Mithilfe bei der statistischen Berechnung herzlichst zu danken.

- pell, G., Brit. J. Ophthalm. 1953, Bd. 37, S. 513. — 7. Ashton, N., und Cook, Ch., Brit. J. Ophthalm. 1954, Bd. 38, S. 433. — 8 a. Ashwell, W., und Hickman, J., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 1952, Bd. 80, S. 407. — 8 b. Dies., J. Biol. Chem. 1953, Bd. 201, S. 651. — 9 a. Barron, E. S., Sympos. on Radiobiology, ed. by J. J. Nickson, New York: Wiley 1952. — 9 b. Ders., Texas Rep. Biol. Med. 1953, Bd. 11, S. 653. — 10. Barron, E. S., und Seki, S., Gen. Physiol. 1952, Bd. 35, S. 865. — 10 a. Becher, H., Anat. Anz. 1939, Bd. 88, Erg.-H., S. 144. — 11. Bierman, H. R., Kelly, K. H., und Singer, G., J. Nat. Cancer Inst. 1952, Bd. 12, S. 701. — 12. Bleyer, A., Amer. J. Dis. Child. 1938, Bd. 55, S. 79. — 13. Bockelmann, O., Arch. Gynäk. 1927, Bd. 129, S. 802. — 14. Bourne, M. C., Campbell, D. A., und Tansley, K., Brit. J. Ophthalm. 1938, Bd. 22, S. 613. — 15. Bourne, M. C., und Grüneberg, H., J. Hered. 1939, Bd. 30, S. 131. — 16. Brachet, J. Chemical Embryology, New York 1950. — 17 a. Brehme, Th., Dtsch. med. Wschr. 1955, Bd. 80, S. 440. — 17 b. Ders., Schweiz. med. Wschr. 1955, Bd. 13, S. 302. — 17 c. Brenner, M., Geburtsh. u. Frauenhk. 1954, Bd. 14, S. 150. — 18. Büchi, E. C., Arch. Klaus-Stiftg. 1950, Bd. 25, S. 61. — 19. Büchner, F., Maurath, J., und Rehn, H., Klin. Wschr. 1946, Bd. 24/25, S. 137. — 20. Büchner, F., Rübsaamen, H., und Rothweiler, G., Naturwiss. 1951, Bd. 38, S. 142. — 21. Büchner, F., Brinsmade, F., und Rübsaamen, H., Naturwiss. 1956, Bd. 43, S. 259. — 22 a. Büchner, F., Klin. Wschr. 1956, Bd. 34, S. 777. — 22 b. Ders., Dtsch. med. Wschr. 1954, Bd. 81, S. 1341. — 23. Campbell, K., Med. J. Australia 1951, Bd. 2, S. 48. — 24. Carter, C. E., Oak Ridge Report 1949, S. 316. — 25. Caspari, W., Strahlenther. 1931, Bd. 42, S. 899. — 26. Chomette, G., Beitr. path. Anat. 1955, Bd. 115, S. 439. — 27. Churchill-Davidson, J., Sanger, C., und Thomlinson, R. H., Lancet 1955, Bd. 1, S. 1091. — 28 a. Claude, A., Science 1940, Bd. 91, S. 77. — 28 b. Ders., J. exper. Med. 1946, Bd. 84, S. 51. — 29. Crabtree, H. G., und Cramer, W., Cancer Res. Found 1934, S. 75. — 30. Crosse, V. M., und Evans, Ph. J., A.M.A. Arch. Ophth. 1952, Bd. 48, S. 83. — 31 a. Davis, J. G., Biochem. Z. 1933, Bd. 265, S. 90. — 31 b. Ders., Biochem. Z. 1933, Bd. 267, S. 357. — 32. Degenhardt, K. H., Z. Naturforsch. 1954, Bd. 9 b, S. 530. — 33. Dickens, F., Anaerobic Glycolysis, Respiration, and the Pasteur Effect. Summer-Myrbäck, Bd. 2, H. 1, S. 624. — 34. Dittmeyer, R., und Wallner, A., Klin. Wschr. 1956, Bd. 34, S. 601. — 35. Dittrich, W., und Stuhlmann, H., Naturwiss. 1954, Bd. 41, S. 122. — 36. Dixon, M., Manometric Methods. Cambridge University Press 1951. — 37. Döring, G. K., Loeschke, H. H., und Ochswadt, B., Arch. Gynäk. 1949, Bd. 176, S. 746. — 38. Druckrey, H., 2. Freiburger Symposion 1954. — 39. Dubois, K., zit. n. Ashwell and Hickmann. — 40. Duraishwami, P., Bone Surg. B 1952, Bd. 34, S. 646. — 41. Duryee, W. R., Nat. Cancer Inst. 1949, Bd. 10, S. 735. — 42. Duspiva, F., Naturwiss. 1955, Bd. 42, S. 305. — 43 a. Dyroff, R., Pers. Mitt. (noch unveröffentl.) — 43 b. Ders., Arch. Gynäk. 1929, Bd. 136, S. 141. — 43 c. Ders., Mschr. Geburtsh. 1928, S. 79. — 43 d. Ders., Strahlenther. 1927, Bd. 24, S. 288. — 43 e. Ders., Strahlenther. 1932, Bd. 45, S. 711. — 44. Dyroff, R., und Siebert, A., Röntgen- und Radiumbehandlung in der Frauenheilkunde, in: Seitz-Amreich, Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. III, Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1955. — 45. Eichmann, E., und Gesenius, H., Arch. Gynäk. 1952, Bd. 181, S. 168. — 46. v. Euler, H., Biochemie der Tumoren, Stuttgart 1942. — 47. Flegenheimer, F. A., Wien. klin. Wschr. 1956, Bd. 68, S. 468. — 48. Forrester, R. M., Jefferson, E., und Naunton, W. J., Lancet 1954, S. 258. — 49. Fricke, H., J. Chem. Phys. 1927, Bd. 20, S. 556. — 50. Fritz-Niggli, H., Naturwiss. 1956, Bd. 43, S. 113. — 51. Gallera, J., Acta Anat., Basel

- 1951, Bd. 11, S. 549. — 52. Gibbs, E. L., Lennox, W. G., Nims, L. F., und Gibbs, F. A., J. Biol. Chem. 1942, S. 144. — 53. Geyer, H., Zur Ätiologie der mongoloiden Idiotie, Leipzig 1939. — 54. Gilger, A. P., Amer. J. Ophthalm. 1949, Bd. 32, S. 917. — 55. Goldblatt, H., und Cameron, G., J. exper. Med. 1953, Bd. 97, S. 525. — 56. Golder, Diss. Frankfurt a. M. 1949. — 57. Goldmann, H., und Tobler, W., Schweiz. med. Wschr. 1952, Bd. 82, S. 381. — 58. Gottschalk, A., und Nonnenbruch, W., Strahlenther. 1923, Bd. 15, S. 98. — 59. Graffi, A., Arch. Geschwulstforsch. 1949, Bd. 1, S. 61. — 60 a. Gray, L. H., Brit. J. Radiol. 1951, Bd. 26, S. 609. — 60 b. Ders., Progress in Biophysics and Biophysical Chemistry, ed. by Butler and Randall 1952, Bd. II, S. 240. — 61. Gray, L. H., Conger, A. D., Ebert, M., Hornsey, S., und Scott, D. C. A., Brit. J. Radiol. 1952, Bd. 26, S. 638. — 62. Grebe, H., und Windorfer, A., Dtsch. med. Wschr. 1953, Bd. 78, S. 149. — 63. Grebe, H., Med. Klin. 1953, Bd. 48, S. 297. — 64 a. Greenstein, J. P., J. Nat. Cancer Inst. 1943, Bd. 3, S. 491. — 64 b. Ders., Biochem. of Cancer, New York 1947. — 65. Gregg, N. M., Transact. Ophth. Soc. Australia 1941, Bd. 3, S. 35. — 66. Grüssner, G., und Wieland, E., Strahlenther. 1956, Bd. 100, S. 241. — 67 a. György, P., Brehme, Th., Brahdy, M. B., und Keller, W., Jb. Kinderhk. 1927, Bd. 118, S. 178. — 67 b. Dies., Jb. Kinderhk. 1928, Bd. 120, S. 42. — 67 c. Dies., Biochem. Zbl. 1928, Bd. 200, S. 356. — 68. Hahn, C. A., Amer. J. Obstetr. Gynec. 1956, Bd. 71, S. 413. — 69 a. Hallervorden, J., Allg. Z. Psychiatr. 1954, Bd. 124, S. 289. — 69 b. Ders., Hdb. Inn. Med. 1953, Bd. V, 4. Aufl. — 70. Harrington, H., und Lavik, E. S., Fed. Proc. 1953, Bd. 12, S. 214. — 71. Hegnauer, H., Geburtsh. u. Frauenhk. 1951, Bd. 11, S. 777. — 72. Hempelmann, L. H., Zisko, H., und Hoffman, J. G., Ann. Int. Med. 1952, Bd. 36, S. 279. — 73 a. Hevesy, G., Rev. Med. Phys. 1945, Bd. 17, S. 102. — 73 b. Ders., Nature (Lond.) 1949, Bd. 163, S. 869. — 74. Hevesy, G., und Forssberg, A., Nature (Lond.) 1951, Bd. 168, S. 692. — 75. Hickam, J. B., und Frayser, R. J., Biol. Chem. 1949, Bd. 180, S. 457. — 76. Hickman, J., und Ashwell, G., Fed. Proc. 1953, Bd. 12, S. 66. — 77. Hinselmann, H., Arch. Gynäk. 1921, Bd. 114, S. 197. — 78. Hohlbein, R., Dtsch. Gesd.wes. 1952, Bd. 7, S. 281. — 79. Höhne, G., Künkel, H. A., Ratgen, G. H., und Uhlmann, G., Naturwiss. 1955, Bd. 42, S. 630. — 80 a. Holmes, W. E., Brit. J. Radiol. 1947, Bd. 20, S. 450. — 80 b. Ders., Brit. J. Radiol. 1949, Bd. 22, S. 487. — 81 a. Holthusen, H., Arch. ges. Physiol. 1921, Bd. 187, S. 1. — 81 b. Ders., Fortschr. Röntgenstr. 1954, Bd. 80, S. 581. — 82. Höpker, W., Z. klin. Med. 1951, Bd. 148, S. 448. — 83 a. Horgan, V. J., und Philpot, J. St. L., Symp. on Radiobiol. Liège/Belge 1954. — 83 b. Dies., Brit. J. Radiol. 1954, Bd. 27, S. 63. — 83 c. Hörmann, G., Systematische klinische und morphologische Untersuchungen über die entwicklungsunfähige Schwangerschaft, Carl Marhold Verlagsbuchhdlg., Halle a. d. S. 1949. — 84. Hultborn, K. A., und Forssberg, A., Acta radiol. 1953, Bd. 42, S. 6. — 85. Ingalls, Th., Amer. J. Dis. Child. 1947, Bd. 74, S. 147. — 86 a. Ingalls, Th., Curley, F. J., und Prindle, R. A., Amer. J. Dis. Child. 1950, Bd. 80, S. 34. — 86 b. Dies., N. England Med. J. 1952, Bd. 247, S. 758. — 87. Ingalls, Th., Rugh, Th. F., und MacMahon, B., Brit. J. Prevent. Soc. Med. 1954, Bd. 8, S. 17. — 88 a. Inouye, K., Klin. Wschr. 1936, Bd. 15, S. 613. — 88 b. Ders., Strahlenther. 1936, Bd. 55, S. 409. — 89. Jaulmes, Ch., Laborit, H., und Benitte, A., Extr. S.R. Académie des Sciences 1952, Bd. 234, S. 372. — 90. Jørgensen, G., Zbl. Gynäk. 1953, Bd. 75, S. 974. — 91 a. Kaeser, O., Schweiz. med. Wschr. 1949, Bd. 509, S. 780. — 91 b. Ders., Schweiz. med. Wschr. 1949, Bd. 509, S. 1079. — 92. Kahltorf, A., Strahlenther. 1934, Bd. 49, S. 427. — 93. Katsch, G., Verh. Dtsch. Ges. Naturforsch. 1954, S. 134 (1955). — 94. Kleba-

- now, D., Dtsch. med. Wschr. 1949, Bd. 74, S. 606. — 95. Klebanow, D., und Hegnauer, H., Zbl. Gynäk. 1951, Bd. 73, S. 50. — 95 a. Kleine, H. O., Arch. Gynäk. 1932, Bd. 149, S. 368. — 96. Klosterkötter, Diss. Hamburg 1943. — 97. Knowlton, N. P., und Hempelmann, L. H., J. Cellul. Comp. Physiol. 1949, Bd. 33, S. 73. — 98. Kölbl, H., Wien. klin. Wschr. 1956, Bd. 68, S. 589. — 99 a. Kowlessar, D. D., Altmann, K. J., und Hempelmann, L. H., Arch. Biochem. Biophys. 1953, Bd. 43, S. 389. — 99 b. Dies., Nature 1953, Bd. 172, S. 867. — 100 a. Kramer, K., Z. Biol. 1934, Bd. 95, S. 126. — 100 b. Ders., Z. Biol. 1935, Bd. 96, S. 61. — 101. Krebs, H. A., und Johnson, W. A., Enzymologia 1937, Bd. 4, S. 148. — 102. Kühnelt, H.-J., und Rotter-Pool, P., Zbl. Gynäk. 1955, Bd. 77, S. 893. — 103. Lacassagne, H., J. Internat. Kongr. Radiobiol., Kopenhagen 1953. — 104. Lambrechts, A., Lefevre, L., und Cornil, A., Acta biol. Belg. 1942, Bd. 2, S. 109. — 105. Lancaster, H. D., Med. J. Australia 1951, Bd. 2, S. 318. — 106 a. Landauer, W., J. exper. Zool. 1945, Bd. 98, S. 65. — 106 b. Ders., J. exper. Zool. 1947, Bd. 105, S. 145. — 107. Lang, K., und Siebert, G., in: Flaschenträger-Lehnartz, Physiol. Chemie, Bd. 2. Teil 1. S. 712 u. 1064. Springer, Berlin 1954. — 108. Langendorff, H., Fortschr. Röntgenstr. 1954, Bd. 80, S. 581. — 109. Langendorff, H., Koch, R., und Sauer, H., Strahlenther. 1954, Bd. 93, S. 37. — 110. Langendorff, H., Koch, R., und Hagen, U., Strahlenther. 1955, Bd. 97, S. 218. — 111. Lazarow, A., und Cooperstein, H., Studies of the Mechanism of Janus Green B Staining of Mitochondria, zit. aus Protoplasmatologia III. A 4, Lindberg a. Eruster: Chemistry and Physiology of Mitochondria and Microsomes, Wien 1954. — 112. Lea, D. E., Brit. J. Radiol. Suppl. 1946, Bd. 1. — 113 a. Lettré, H., Albrecht, M., und Lettré, R., Naturwiss. 1951, Bd. 38, S. 490. — 113 b. Dies., Z. Krebsforsch. 1952, Bd. 58, S. 621. — 114 a. Lettré, H., Naturwiss. 1953, Bd. 40, S. 25. — 114 b. Ders., Med. Klin. 1953, Bd. 48, S. 897. — 114 c. Ders., Z. Krebsforsch. 1953, Bd. 59, S. 64. — 115. Liebig, J., Ann. Chem. Pharm. 1897, Bd. 62, S. 338. — 116. Locke, J. C., Amer. J. Ophthalm. 1954, Bd. 51, S. 73. — 117. Loescheke, H. H., Pflügers Arch. 1949, Bd. 251, S. 211. — 118. Loiseleur, L., Ann. Inst. Pasteur 1953, Bd. 74, S. 1601. — 119. Loeser, A., Zbl. Gynäk. 1926, Bd. 50, S. 363. — 120. Lombarde, M. E., Cerecedo, L. R., und Reddy, D. V. N., J. biol. Chem. 1953, Bd. 202, S. 97. — 121. Löw-Beer, H., und Reiss, M., Strahlenther. 1931, Bd. 42, S. 157. — 122. Lucas, D. R., J. exper. Zool. 1954, Bd. 126, S. 537. — 123. Lutwak-Mann, C., Biochem. J. 1951, Bd. 49, S. 300. — 124. Lynen, F., Ann. Chem. 1951, Bd. 573, S. 60. — 125. Maegraith, B. C., Sherwood, Jones E., und Scultorpe, H. H., Ann. trop. Med. 1950, Bd. 44, S. 101. — 126. Mall, F. P., Carnegie Inst. Publ. N. 221 Contrib. to Embryol. 1915, Bd. 1, S. 1. — 127. Martius, H., und Lönne, F., Dtsch. med. Wschr. 1956, Bd. 81, S. 551. — 128. Martius, H., und Bickenbach, W., Lehrbuch der Geburtshilfe, 3. Aufl., S. 224, C. Thieme, Stuttgart 1956. — 129 a. Matthes, K., Arch. exper. Path. Pharmak. 1934, Bd. 176, S. 683. — 129 b. Ders., ibid. 1935, Bd. 179, S. 698. — 129 c. Ders., ibid. 1936, Bd. 181, S. 630. — 129 d. Ders., Die Kreislaufuntersuchungen am Menschen mit fortlauf. registr. Methoden. Stuttgart 1951. — 130. Matthes, K., und Gross, F., Arch. exper. Path. Pharmak. 1939, Bd. 191, S. 369, 381. — 131. Maxwell, E., und Ashwell, G., Arch. Biochem. Biophys. 1953, Bd. 43, S. 389. — 132. Mayer, J. B., Erg. inn. Med. N.F. 1953, Bd. 4, S. 368. — 133. Meyer, H., Strahlenther. 1924, Bd. 16, S. 617. — 134. Meyerhof, C., und Wilson, J. R., Arch. Biochem. 1949, Bd. 21, H. 1, S. 22. — 134 a. Michaelis, W., Zbl. Gynäk. 1934, Bd. 58, S. 1270. — 135. Morczek, A., und Mücke, D., Strahlenther. 1955, Bd. 98, S. 277. — 136. Moseley, H. R., J. exper. Zool. 1947, Bd. 105, S. 279. — 136 a. Mos-

- ler, W., Z. Geburtsh. 1955, Bd. 143, S. 61. — 137. Mottram, J. C., Brit. J. Radiol. 1953, S. 8. — 138. Murakami, U., Kameyama, Y., und Kato, T., Annual Rep. Res. Inst. Environmental Med. Nagoya 1955, Bd. 76 (1956). — 139. Mushett, Ch. W., Beitr. path. Anat. 1953, Bd. 113, S. 367. — 140. Nahas, G. G., Science 1951, Bd. 113, S. 723. — 141. Naujoks, H., Beitr. path. Anat. 1953, Bd. 113, S. 221. — 142. Negelein, E., in: Warburg, Über Stoffwechsel der Tumoren, S. 222, Springer, Berlin 1926. — 143. Negelein, E., und Eschbach, W., Arch. Gynäk. 1955, Bd. 185, S. 504. — 144 a. Noell, W. R., J. Cell. Comp. Physiol. 1952, Bd. 40, S. 25. — 144 b. Ders., Ped. Proc. 1955, Bd. 14, S. 107. — 145. Nowak, J., Zbl. Gynäk. 1950, Bd. 72, S. 1313. — 146. O'Connor, R. J., Brit. exper. Path. 1950, Bd. 31, S. 390. — 147. Olin, Ch. B. und Turner, H. B., J. Amer. Med. Ass. 1952, Bd. 149, S. 932. — 148. Ord, M. G., und Stocken, L. A., Physiol. Rev. 1953, Bd. 33, S. 356. — 149. Owens, W. L., und Owens, E. U., Amer. J. Ophthalm. 1949, Bd. 32, S. 1. — 150. Patt, H. M., Physiol. Rev. 1953, Bd. 33, S. 35. — 151. Patton, W. E., Abelman, W. H., Frank, N. R., Badger, T. L., und Gaensler, E. A., Amer. Rev. Tbc. 1953, Bd. 67, S. 755. — 152. Patz, A., Eastham, A., Higginbotham, D. H., und Kleh, Th., Amer. J. Ophthalm. 1953, Bd. 36, S. 1511. — 153. Payne, A. H., Kelly, L. S., und White, M. R., Cancer Res. 1952, Bd. 12, S. 65. — 154. Peters, K., und Gärtner, H., Strahlenther. 1956, Bd. 99, S. 387. — 155. Platzmann, R. L., Sympos. Radiobiol. 1952, S. 97. — 156. Potter, E., Fetal and neonatal death, Chicago 1950. — 157. Potter, R. L., und Bethell, F. H., Fed. Proc. 1952, Bd. 11, S. 270. — 158. Potter, V. R., Lyle, G. G., und Schneider, W. C., J. Biol. Chem. 1951, Bd. 190, S. 293. — 159. Raaflaub, J., Helvet. physiol. Acta 1953, Bd. 11, S. 142, 157. — 160. Rajewsky, B., Strahlendosis und Strahlenwirkung, G. Thieme, Stuttgart 1954. — 161. Read, J., Brit. J. Radiol. 1949, Bd. 22, S. 366. — 162. Reese, A. B., und Stepanik, J., RLF-Sympos. 59 ann. Session Amer. Head. Ophth. and Otol. 1954. — 163. Reddy, D. V. N., und Cerecedo, L. R., J. biol. Chem. 1951, Bd. 192, S. 57. — 164. Redman, T. F., Proc. Roy. Soc. Med., London 1952, Bd. 45, S. 331. — 165. Refsum, H. E., und Sveinsson, S. L., Scand. J. Clin. Laborat. Invest. 1956, Bd. 1, S. 8. — 166. Risse, O., Strahlenther. 1929, Bd. 34, S. 578. — 167. Rogers, W. S., und Gruenwald, P., Amer. J. Obstetr. Gynec. 1956, Bd. 71, S. 9. — 168. Rübsaamen, H., Beitr. path. Anat. 1952, Bd. 112, S. 336. — 169. Rübsaamen, H., und Leder, O., Beitr. path. Anat. 1955, Bd. 115, S. 348. — 169 a. Runge, H., und Zeitz, H., Geburtsh. u. Frauenhk. 1956, Bd. 16, S. 875. — 170. v. Schelling, H., in: Weber, E. Grundriß der biologischen Statistik, G. Fischer, Jena 1948. — 171. Schellong, G., Beitr. path. Anat. 1954, Bd. 114, S. 212. — 172. Scherer, E., und Ringleb, D., Strahlenther. 1953, Bd. 90, S. 34. — 173. Schmidt, G., Zbl. Gynäk. 1954, Bd. 76, S. 2082. — 174. Schneider, W. C., und Hogeboom, H. G., Cancer Res. 1951, Bd. 11, S. 1. — 175. Schreier, K., Klin. Wschr. 1955, Bd. 33, S. 641. — 176. Schrimpf, H., Zbl. Gynäk. 1956, Bd. 78, S. 189. — 177 a. Schubert, G., Strahlenther. 1953, Bd. 88, S. 308. — 177 b. Ders., Strahlenther. 1953, Bd. 90, S. 59. — 177 c. Ders., Z. Krebsforsch. 1954, Bd. 60, S. 216. — 178. Schultze, G. K. F., Zbl. Gynäk. 1926, Bd. 50, S. 1759. — 178 a. Sehr, E., Klin. Wschr. 1935, Bd. 14, S. 19. — 179. Seitz, L., Arch. Gynäk. 1929, Bd. 137, S. 322. — 180 a. Siebert, G., Sympos. Freiburg 1954. — 180 b. Ders., Strahlenther. 1955, Bd. 98, S. 207. — 181. Sorsby, A., Koller, P. C., Attfield, M., Devey, J. B., und Lucas, D. R., J. exper. Zool. 1954, Bd. 125, S. 171. — 182. Stampleton, G. E., Biller, D., und Hollaender, A., J. Cellul. Comp. Physiol. 1953, S. 345. — 183. Stender, H. St., und Hornykiewytsch, Th., Strahlenther. 1955, Bd. 96, S. 453. — 184. Stieve, H., Zbl.

- Gynäk. 1943, Bd. 67, S. 866. — 184 a. Stockard, Ch. R., Amer. J. Anat. 1921, Bd. 28, S. 115. — 185. Tansley, K., J. Hered. 1954, Bd. 45, S. 123. — 186. Terry, T. L., Amer. J. Ophthalm. 1942, Bd. 25, S. 203. — 187. Thomas, J., und Schweigert, M., Geburtsh. u. Frauenhk. 1956, Bd. 16, S. 1031. — 188. Thomson, J. F., Tourtelotte, W. W., und Carttar, M. G., Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1952, Bd. 80, S. 268. — 189. Tiedemann, H., und H., Z. Naturforsch. 1955, Bd. 9 b, S. 371. — 190. Töndury, G., Dtsch. med. Wschr. 1951, Bd. 76, S. 1029. — 191. Triebel, R. Ch., und Emmerich, A., Med. Klin. 1953, Bd. 48, S. 993. — 192. Turtola, V., Ann. chir. gynaec. Fenn. 1953, Bd. 42, S. 101. — 193. Umbricht, W., und Mean, H., Zbl. Gynäk. 1943, Bd. 67, S. 28. — 193 a. Vaughan, V., J. Pediatr. 1946, Bd. 29, S. 464. — 194 a. Warburg, P., Posener, K., und Negelein, E., Biochem. Zbl. 1924, Bd. 152, S. 309. — 194 b. Dies., ibid. 1925, Bd. 165, S. 122. — 195 a. Warburg, O., Über den Stoffwechsel der Tumoren. Springer, Berlin 1926. — 195 b. Ders., Naturwiss. 1954, Bd. 41, S. 485. — 195 c. Ders., Tag. Dtsch. Zentr.-Aussch. Bekämpf. d. Krebses, Stuttgart 1955. — 195 d. Ders., Tag. Hess. Landesverb. z. Erforsch. u. Bekämpf. d. Krebses. Frankfurt 1956. — 196. Weinehouse, S., Cancer Res. 1951, Bd. 11, S. 585. — 197. Wels, P., Strahlenther. 1924, Bd. 16, S. 617. — 198. Werthemann, A., und Reiniger, M., Acta Anat., Basel 1951, Bd. 11, S. 329. — 199. Werthemann, A., Handb. Allg. Path., Bd. VI, H. 1, S. 58. Springer, Berlin 1955. — 200. v. Winckel, F., Über die Mißbildung von ektopisch entwickelten Früchten, Wiesbaden 1902. — 201. Windorfer, A., Dtsch. med. Wschr. 1953, Bd. 78, S. 293. — 202. Witte, Diss. Köln 1936. — 203. Wrete, M., Die kongenitalen Mißbildungen, ihre Ursachen und Prophylaxe, Almqvist und Wiksell, Stockholm 1955. — 204. Wyss, O., Clark, J. B., Haas, F., und Stone, W., S. J. Bact. 1948, Bd. 56, S. 51. — 205. Zweifel, P., Arch. Gynäk. 1905, Bd. 76, S. 537. — 206. Zwilling, E., J. exper. Zool. 1948, Bd. 109, S. 97.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. J. Thomas, (13 a) Erlangen, Universitätsstr. 21—23, Univ.-Frauenklinik

